



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF.DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**COVID-19 PANDEMİSİNİN DİYABETİK
HASTALARDA İNFLUENZA VE PNÖMOKOK'A
KARŞI AŞILANMA FARKINDALIĞINA ETKİSİ**

Dr. NURLAN HASANOV

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



**T.C.
Sğlık BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF.DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**COVID-19 PANDEMİSİNİN DİYABETİK
HASTALARDA İNFLUENZA VE PNÖMOKOK'A
KARŞI AŞILANMA FARKINDALIĞINA ETKİSİ**

Dr. NURLAN HASANOV

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MİNE ADAŞ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

4 yıllık ihtisas eğitimim boyunca, çalışkanlığı ile her zaman bana ilham kaynağı olmuş, hekimliğin hem klinik hem akademik yönünü sevdiren, hiçbir zaman sorularımı cevapsız bırakmayan, beraber çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım **Prof.Dr.Mine Adaş'a**,

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini bizlerle fedakarca paylaşan hocalarım **Prof. Dr. Mehmet Küçük, Prof. Dr. Yücel Arman, Doç. Dr. Meral Gülay Koçak, Doç. Dr. Orkide Kutlu, Doç. Dr. Yasemin Gökden, Doç. Dr. Özgür Altun'a**,

Tez sürecinde bana destek olan **Uzm. Dr. Akif Bayyığıt ve Uzm. Dr. Aylia Memmedova Yeşilova'ya**

Asistanlığa başladığım dönemde ekip olarak birlikte çalıştığımız ve çok şey öğrendiğim ve güzel anılar biriktirdiğim doktorundan hemşiresinden tüm çalışma arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgi ve desteğinin her zaman yanımda hissettiğim her koşulda yanımda olan canım annem **Terane Hasanova**, kardeşlerim **Nurane Hasanova** ve **Aytac Hasanova**, ve çok sevdiğim yeğenlerim **Tuncay ve Nuray'a** teşekkür ederim.

Bana okumayı sevdiren, zor şartlarda da olsa beni okutan, bilgisi ve azmi ile benim için en büyük ilham kaynağı olan, rahmetli babam **Refael Hasanov'a** en içten duygularıyla sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Nurlan HASANOV

Mayıs 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pandemi tanımı ve COVID-19 pandemisi.....	3
2.2. Koronavirüsler	3
2.3. Diyabetes Mellitus	5
2.3.1 Diyabetin sınıflandırılması.....	7
2.3.3 Diyabet ve Enfeksiyon.....	8
2.3.4 Diyabet ve Aşılama.....	10
2.4. İfluenza (grip).....	11
2.4.1 Epidemiyoloji.....	14
2.4.2 Hastalığın seyri	14
2.4.3 Klinik belirtiler ve bulgular	15
2.4.4 İnfluenza tanısı.....	16
2.4.5 İnfluenza tedavisi	17
2.4.6 İnfluenza aşısı	18
2.5. Pnömoni (Zatürre).....	19
2.5.1 Streptococcus Pneumoniae ve Pnömonokokkal hastalık	20
2.5.2 Pnömonokok aşıları.....	21
2.5.2.1 Pnömonokok polisakkarid aşısı	22
2.5.2.2 Konjuge pnömonokok aşısı	23

2.5.2.3 Pnömonokok aşılması	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması	26
3.2.Gruplara ait demografik ve diğer verilerin eldesi.....	26
3.3. İstatistiksel analiz yöntemi	27
4. BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇLAR.....	40
7. KAYNAKLAR	41



KISALTMALAR

AKŞ	Açlık kan şekeri
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
ADA	American Diabetes Association Amerikan Diyabet Derneği
IDF	International Diabetes Federation Uluslararası Diyabet Federasyonu
DM	Diyabetes Mellitus
T1DM	Tip 1 Diyabet
T2DM	Tip 2 Diyabet
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
PMN	Polimorfonükleer
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
CoV	Coronavirüs
HoV	İnsan Koronavirüsleri
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
MERS -CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
BALF	Broncho-Alveolar Lavage Fluid Bronko-Alveolar Lavaj Sıvısı
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonları
İAV	İnfluenza A Virüsü
İBV	İnfluenza B Virüsü
HA	Hemagglutinin
NA	Nöraminidaz

PİP	Primer influenza pnömonisi
SBP	Sekonder Bakteriyel Pnömoni
ELISA	Enzim Linked İmmuno Assey
RT-PCR	Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu
LAİV	Canlı Atenüe İnfluenza Aşısı
TEP	Toplumda Edinilen Pnömoniler
CRP	C- Reaktif Protein
İPH	İnvaziv Pnömokokal Hastalık
AOM	Akut Otitis Media
PPA-23	Pnömokok Polisakkarid Aşısı
KPA-13	Konjuge Pnömokok Aşısı
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
	Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KPH	Kronik Pulmoner Hastalık
SVH	Serebro-Vasküler Hastalık
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TÜRKDİAB	Türkiye Diyabet Vakfı
EKMUD	Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Uzmanlık Derneği

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarında tanı kriterleri	6
Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	7
Tablo 3: Diyabetiklerde enfeksiyona yatkınlığa neden olan etkenler	8
Tablo 4: Diyabetiklerde aşı önerileri	10
Tablo 5: İnfluenza A, B, C virüslerinin özellikleri	11
Tablo 6: İnfluenza ilişkili komplikasyon riski yüksek hasta grupları	14
Tablo 7: İnfluenzada kimlerden test isteyelim?	17
Tablo 8: İnfluenzada antiviral tedavi	18
Tablo 9: İnfluenza aşıları	19
Tablo 10: PPA-23 ile KPA-13 arasındaki temel farklar	22
Tablo 11: ACIP'e göre pnömokok hastalıkları yönünden risk grupları.....	24
Tablo 12: Hastaların demografik ve klinik özellikleri	28
Tablo 13: İnfluenza aşılama oranları ve hastaların aşılama hakkında bilgiler	29
Tablo 14: Covid 19 pandemisi öncesi influenza aşılama ile ilişkili faktörler	30
Tablo 15: Covid 19 pandemisi sürecinde influenza aşılama ile ilişkili faktörler	31
Tablo 16: Pnömonokok aşılama oranları ve hastaların aşılama hakkında bilgiler.....	33
Tablo 17: Covid 19 pandemisi öncesi pnömokok aşılama ile ilişkili faktörler.....	34
Tablo 18: Covid 19 pandemisi sürecinde pnömokok aşılama ile ilişkili faktörler.....	35
Tablo 19: Grip aşılamaına karşı insanların tutumu	36
Tablo 20: Grip aşılamaına karşı sağlık çalışanlarının tutumu	37
Tablo 20: Diyabetik hastalarda çalışmalar ve aşılama oranları	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüsün şematik yapısı	3
Şekil 2: İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması	4
Şekil 3: Dünya çapında 2021–2045'te diyabetli insan sayısı	5
Şekil 4: İnfluenza virüsünün yapısı yapısı	12
Şekil 5: İnfluenza A virüsünde antijenik değişiklikler.....	13
Şekil 6: Genetik reassortmant.....	13
Şekil 7: İnfluenza komplikasyonları	15
Şekil 8: Avrupa’da TEP’ye neden olan organizmaların görülme sıklığı	19
Şekil 9: Pnömonokokal hastalık.....	20
Şekil 10: Pnömonokok aşılı ve immün cevap.....	22
Şekil 11: Pnömonokok aşılama temel özet program	25
Şekil 12: Pnömonokok aşılama algoritması.....	25

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada diyabet tanılı hastalarda Covid-19 pandemi öncesi ve sonrası influenza ve pnömokok enfeksiyonuna karşı aşılama oranları ve aşılama gerekliliği hakkında bilgilerini tespit etmeyi amaçladık. İkincil amaç olarak; Covid 19 pandemisi sürecinde influenza ve pnömokok aşılara bakış açılarının değişip değişmediğini ve aşılarını tamamlamış hastalarda aşılama etkili olan faktörleri belirlemeyi planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: 10.10.2022 ile 10.04.2023 tarihleri arasında T.C. S.B. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve İç Hastalıkları servislerinde yatan 18 yaş üstü 515 tip 1 ve tip 2 diyabetik hasta çalışmaya alındı. Çalışma kesitsel olarak yürütüldü. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden bilgilendirilmiş onam alınarak 23 soruluk aşı farkındalığını sorgulayan anket formunu doktor eşliğinde doldurmaları istendi. Katılımcıların sosyo-demografik verileri (yaş, medeni ve eğitim durumu), eşlik eden hastalıkları kaydedilerek Covid-19 enfeksiyonu ve bu hastalığın aşı ile önlenabilirliği konusundaki bilgileri anket ile sorgulandı. Katılımcıların Covid-19 pandemisi öncesi (2019) ve Covid 19 pandemisi sürecinde (2020/2021) influenza ve pnömokok'a karşı aşılama durumları sorgulandı. Her iki dönemde (Covid-19 pandemisi öncesi ve sürecinde) influenza ve pnömokok'a karşı aşılama konusunda bilgilerinin olup olmadığının ve bilgi olması durumunda bilgi kaynağının ne olduğunun (sağlık çalışanı, yakın çevre, basın, diğer) öğrenilmesine çalışıldı. Ayrıca, aşılamayı tamamlayan katılımcılarda aşılama etkili olan faktörler ve aşılamayan katılımcıların ise aşılammama sebepleri öğrenilmeye çalışıldı. En son olarak Covid-19 pandemisinin hastalarda influenza ve pnömokok'a karşı aşılama farkındalığını nasıl etkilediği değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 515 diyabetik hastanın yaş ortalaması $59,3 \pm 11,9$ yıl ve diyabet süresi ortalaması $11,8 \pm 6,3$ yıl idi. Katılımcıların 198'i (%38) erkek ve 36'sı (%7) tip 1 diyabet hastasıydı. Covid 19 enfeksiyonuna karşı aşılanan hasta sayısı 449 (%87) idi. Covid 19 pandemisi öncesi (2019 yılı) ve sürecinde (2020/2021 yılı) influenza aşılama oranları sırasıyla % 27,7 ve %40,7 idi ve iki yıl

arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.001$). Pandemi sürecinde diyabetik hastalarda influenza aşılama gerekliliği hakkında bilgisinin %32'den %54'e yükselmiş olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Covid 19 pandemisi başlangıcına kadar olan beş yıl içinde 59 (%11,4) hasta pnömokoka karşı aşılanmıştı. Bir yıllık verileri değerlendirildiğinde; Covid 19 pandemisi öncesi (2019 yılı) ve sürecinde (2020/2021 yılı) pnömokok aşılama oranları sırasıyla % 4,2 ve % 7,9 idi. Diyabetiklerin pnömokok aşılama hakkında bilgisi %15'den %28'e yükselmiş ve bilgi artışının istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Aşılanma gerekliliği konusunda bilginin ilk ve en önemli kaynağı sağlık çalışanları olarak belirlendi. Covid 19 pandemisi öncesi bilgisi olan ancak aşılanmayan hastaların influenza aşısının yaptırmamanın en önemli neden aşılamayı önemsememek iken pandemisi sürecinde ise aşılanmamanın en önemli nedeni aşılanmaya bağlı yan etkilerinden çekinceleri olduğu görüldü. Covid 19 pandemisi öncesi bilgisi olan ancak aşılanmayan hastaların influenza aşısını yaptırmamalarının en önemli nedeni aşırı ihmal etmek olurken, pandemi sürecinde aşı olmamalarının (her iki aşılanma için) en önemli nedeninin aşılanmanın yan etkileri konusundaki tereddütleri olduğu görüldü. İnfluenza ve pnömokok aşılama oranını artıran faktörler arasında ileri yaş, uzun diyabet süresi, eşlik eden hastalıkların varlığı, önceki influenza ve/veya pnömokok ve Covid 19 aşı uygulamaların varlığı olarak belirlendi.

SONUÇ: Covid 19 pandemisi sürecinde diyabetik hastalarda influenza ve pnömokok aşılama oranları ve aşılanma bilincini artış olduğu görüldü. Ancak bu oranlar halen Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) hedeflediği oranların altında seyretmekte olup ülkemizde aşı farkındalığını geliştirmeye yönelik planlamalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: diyabet, covid 19, zatürre, grip, aşı, farkındalık

EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON AWARENESS OF VACCINATION AGAINST INFLUENZA AND PNEUMOCOCCUS IN DIABETIC PATIENTS

ABSTRACT

AIM: In our study, we aimed to investigate the information about the vaccination rates and the necessity of vaccination against influenza and pneumococcal infection before and after the Covid-19 pandemic among those with diabetes mellitus (DM). As a secondary purpose; we planned to determine whether their views on influenza and pneumococcal vaccines have changed during the Covid 19 pandemic and to determine the factors that are effective in vaccination in patients who have completed the vaccination.

MATERIAL AND METHODS: Between 10.10.2022-10.04.2023, we included 515 diabetic patients over the age of 18 who applied to the Istanbul Provincial Health Directorate, Prof. Dr. C.Taşcıoğlu City Hospital, Endocrinology and Internal Diseases Polyclinics and were hospitalized in the Internal Diseases wards. The study was conducted as cross-sectional. Those who agreed to participate in the study, completed a 23-question questionnaire on their awareness of vaccination, which was administered by a doctor with informed consent obtained. The questionnaire included questions about the participants' socio-demographic data, such as age, marital and educational status, as well as any accompanying diseases. Additionally, the participants' knowledge of Covid-19 infection and vaccine preventability was assessed. Vaccination status of the participants against influenza and pneumococcus before the Covid-19 pandemic (2019) and during the Covid 19 pandemic (2020/2021) was questioned. In both periods (before and during the Covid-19 pandemic), it was tried to find out whether the participants had information about vaccination against influenza and, if there was information, what the source of information (health care worker, close environment, press, other) learned. Additionally, it was aimed to identify the factors that influenced participants who completed vaccination against Influenza and Pneumococcus, as well as the reasons why participants who were not vaccinated chose not to vaccinate. Finally, it was evaluated the impact of the Covid-19 pandemic on patients' awareness of vaccination against Influenza and Pneumococcus.

RESULTS: The study included 515 diabetic patients with a mean age of 59.3 ± 11.9 years and a mean diabetes duration of 11.8 ± 6.3 years. Of the participants, 198 (38%) were male, and 36 (7%) had type 1 diabetes. The number of patients vaccinated against COVID-19 was 449 (87%). The influenza vaccination rates before the COVID-19 pandemic (in 2019) and during the pandemic (in 2020/2021) were 27.7% and 40.7%, respectively, showing a statistically significant difference between the two years ($p < 0.001$). Awareness of the necessity of influenza vaccination among diabetic patients increased from 32% to 54% during the pandemic, which was statistically significant ($p < 0.001$). During the five years before the start of the COVID-19 pandemic, 59 (11.4%) patients were vaccinated against pneumococcus. In the one-year data evaluation, the pneumococcal vaccination rates before the pandemic and during the pandemic were 4.2% and 7.9%, respectively. The knowledge of diabetic patients regarding pneumococcal vaccination increased from 15% to 28%, which was statistically significant ($p < 0.001$). Health care professionals were identified as the main source of knowledge regarding vaccination necessity. Patients who had knowledge of the influenza vaccine but did not get vaccinated before the pandemic had neglected the vaccination, while during the pandemic, the main reason for not getting vaccinated was concerns about vaccine side effects. The reasons for not getting vaccinated (for both vaccines) during the pandemic were concerns about vaccine side effects, whereas neglecting the vaccine was the main reason before the pandemic. Factors that increased influenza and pneumococcal vaccination rates included advanced age, long diabetes duration, presence of comorbidities, and previous influenza, pneumococcal, and COVID-19 vaccination.

CONCLUSION: During the COVID-19 pandemic, it was observed that there was an increase in influenza and pneumococcal vaccination rates and awareness of vaccination among diabetic patients.

Keywords: diabetes, covid 19, pneumonia, flu, vaccine, awareness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik hastalar çeşitli mekanizmalara bağlı olarak, özellikle İnfluenza ve Pnömonokok kaynaklı enfeksiyonlara daha yatkındır ve bu hasta grubunda enfeksiyonlar daha ağır seyretmektedir (1,2). Enfeksiyon hastalıklarından korunmada en etkili, güvenli, ekonomik ve akılcı yaklaşım bu hastalıklara karşı aşılama programıdır. Çalışmalar diyabetik hastalarda influenza ve pnömokok aşılarının hastaneye yatış, mortalite, morbidite ve sağlık maliyetlerinde azalma sağladığını göstermiştir. Bu nedenle Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) diyabetik hastalarda İnfluenza ve Pnömonokok'a karşı rutin bir aşılama programı önermektedir (3,4). Ancak ülkemizde yapılan birçok çalışmada diyabetli hastalarda aşılama gerekliliği konusunda farkındalığın ve aşılama oranlarının gelişmiş ülkelerdeki oranların altında olduğu saptanmıştır (5,6).

2019 yılı Aralık ayında, Çin'in Wuhan, Hubei bölgesinde, klinik tablosu viral pnömoniye benzeyen, salgına yol açan yeni bir koronavirüs türüne bağlı bir enfeksiyon (SARS-CoV-2) tanımlandı. Covid-19 salgınının pandemiye dönüşmesiyle birlikte ülkemizde sağlık hizmetlerinde birçok değişiklik yapıldı ve çeşitli dönemler için karantina kararı uygulandı. Pandemi döneminde hastanelerdeki poliklinik yükünün azaltılması, servis ve yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) yatakların Covid-19 hastalarına ayrılması ile diyabetikler gibi riskli grupların rutin kontrolleri ve bakımı etkilendi. Covid-19 pandemisi mücadelesinde de salgını kontrol altına alabilmek için araştırmalar yoğunlukla, hastalığın aşısı ve tedavisinin bulunması yönünde yürütüldü. Aşıların üretilmesi ve salgının kontrol altına alınması ile Covid-19 enfeksiyonu, toplumda bağışıklamanın önemi konusunda bir farkındalık oluşmasına sebep oldu. Rutin poliklinik hizmetlerinde aksaklıklar olsa da, Covid-19 enfeksiyonuna yatkınlıkları ve enfeksiyona bağlı ciddi komplikasyon riski nedeniyle aşılama kampanyası ilk olarak en riskli görülen yaşlı ve diyabetik popülasyonla başladı. Bu süreçte; Covid-19 enfeksiyonuna karşı aşılama dışındaki bağışıklama hizmetlerinin aksayabileceği ve aşı ile önlenabilir hastalıklarda artış olma riski mevcuttu. Ancak pandemi döneminde diyabetik hastalarla birlikte non-diyabetik hastalarda da, Covid-19 aşısının yanı sıra özellikle İnfluenza ve Pnömonokok aşılara talep artışı olduğu gözlemlendi. Bunun sebepleri arasında ülkemizde bağışıklamanın aksamaması için

alınan önlemler, influenza ve pnömokok aşısının pandeminin başlangıcında Covid-19 semptomlarını azalttığına veya Covid-19 a karşı koruyucu olduğuna dair inanışın olması ve aşı bilincinde artış olması sayılabilir.

İnfluenza ve pnömokok'a karşı aşılama diyabetik hastaların primer sağlık bakımları arasında olup pandemi döneminde bu sağlık hizmetinin nasıl etkilendiği tam olarak ortaya konulmamıştır. Klinik pratikte Covid-19 enfeksiyonunun rutin influenza ve pnömokok'a karşı aşılama kararına etki edip etmediğini anlamak için hastanemizin, iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine başvuran ve/veya İç Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan hastalar arasında kesitsel gözlemsel bir çalışma planladık. Bu çalışmada diyabet tanılı hastalarda Covid-19 pandemi öncesi ve sonrası influenza ve pnömokok'a karşı aşılama oranları ve aşılama gerekliliği hakkında bilgilerini tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

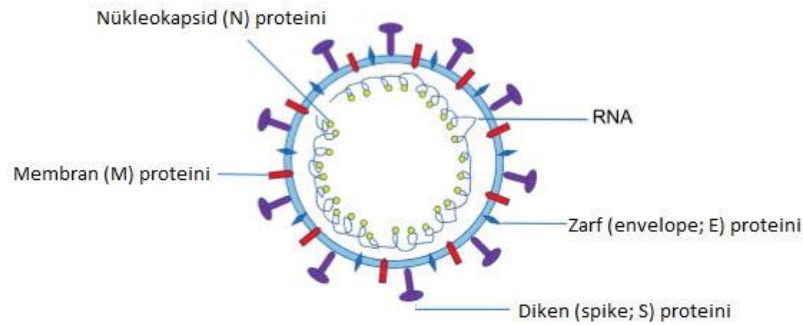
2.1. Pandemi tanımı ve COVID-19 pandemisi

Belirli bir toplumda veya mevsimde beklenen bir enfeksiyon hastalığının normal sıklığından daha fazla görülmesi **salgın** olarak tanımlanır. Salgın; yabancı literatürde "**epidemi**" "**outbreak**" veya "**pandemi**" olarak farklı şekilde incelense de Türk Dil Kurumuna göre **epidemi** ve **outbreak** eş anlamlı sayılmaktadır. Oysa **outbreak** daha lokalize bir bölgede, **epidemi** daha geniş bölgelerde gelişen salgındır. **Pandemi** ise bir çok ülkeyi veya kıtaları içeren salgındır(7).

COVID-19 pandemisi ("**CO**rona **VI**rus **D**isease 20**19**") bir çoğumuzun hayatındaki ilk pandemi deneyimdir. İnsanların eve kapanmasına neden olan, ekonomileri buhrana sürükleyen bu pandeminin etkeni olan virüs, mevsimsel üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) etkenleri arasında yerini alıyor(8).

2.2. Koronavirüsler

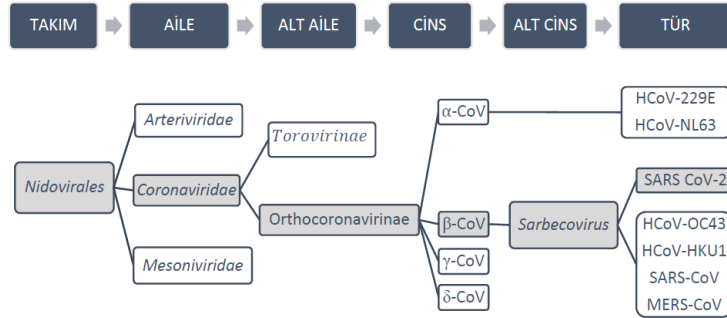
Yüzeyinde bulunan S (spike) yapısal proteini sivri çıkıntılar oluşturduğu için Taçlı virüs - Koronavirüs ismini almakta (latince'de "corona"- "taç")(9).



Şekil 1: Koronavirüsün şematik yapısı(10)

Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesi içinde yer alan tek zincirli, zarflı, segmentsiz RNA virüsleri olan koronavirüsler(CoV), pozitif polaritelidirler ve

bu yüzden RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimleri yok, ama genomlarında bu enzimi kodlarlar. RNA virüslerinin replikasyonunda mutasyonların DNA virüslerine göre çok daha yüksek olduğuna inanılmaktadır. Buda virüse yeni hücre tiplerini, yeni türleri enfekte edebilme yeteneğini kazandırmaktadır.(11)



Şekil 2: İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması(12)

Orthocoronavirinaea alt ailesi dört cins olarak sınıflandırılır: insanları enfekte eden **alfa** ve **beta** CoV, hayvanları enfekte eden **gama** ve **delta** CoV (13). İnsan koronavirüslerinden (HCoV) dördü (HCoV-NL63, HCoV-HKU-1, HCoV-229E, HCoV-OC43) genellikle soğuk algınlığı gibi hafif-orta derece ÜSŞE'ye yol açarken; iki betakoronavirüsün salgınları, **SARS-CoV** (severe acute respiratory syndrome coronavirus - ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü) (14–16) ve **MERS-CoV** (Middle East respiratory syndrome coronavirus - Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü) (17,18) son yirmi yılda 10.000'den fazla kümülatif vakaya neden olmuştur ve ölüm oranları SARS-CoV için %10 ve MERS için %37'dir. (19,20)

Aralık 2019'da Çin'in Hubei kentindeki Wuhan'da nedeni bilinmeyen bir dizi pnömoni vakası ortaya çıktı ve kliniği büyük ölçüde viral pnömoniye benziyordu.(21)

3 Ocak 2020'de, Wuhan'da bir hastadan alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı (BALF) örneklerinde yeni β cinsi koronavirüslerin (2019-nCoV'ler) ilk tam genomu tanımlandı ve daha sonra hastalık yeni koronavirüs ile enfekte pnömoni (NCIP - novel coronavirus-infected pneumonia) olarak isimlendirildi. Filogenetik analiz yapılarak 2019-nCoV'ler, Betacoronavirus 2b soyuna yerleştirildi(22).

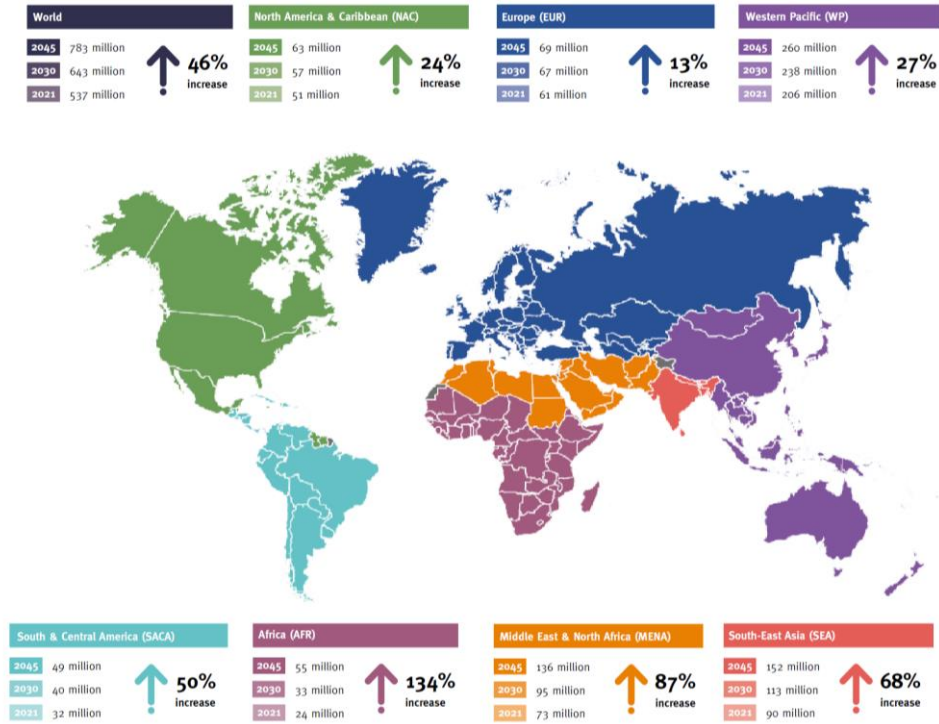
Böylece COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 insanlarda hastalık yaptığı tespit edilen yedinci koronavirüs türü oldu(23–26).

DSÖ, 30 Ocak 2022'de SARS-CoV-2'yi "Uluslararası Öneme Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu" ilan etti (27,28). Çin'den İtalya'ya seyahat eden covid taşıyıcısı olduğu düşünülen iki turist sayesinde virus Avrupa kıtasına yayılmaya başladı (29). İtalya ilk resmi vakasını 31 Ocak 2020 tarihinde bildirdi(30).

11 Mart 2020 tarihinde Türkiye'de ilk covid vakası bildirildi. DSÖ, aynı tarihte COVID-19 salgınını pandemi olarak ilan etti (31).

Asistanlık sürecimin büyük kısmının denk geldiği bu pandemi süreci ve bu süreçte yaşananlar bundan sonraki iş ve eğitim hayatımdaki önemli bir deneyim olacak. Amacım Covid-19 pandemisinden önce pandemi olarak değerlendirilen bir başka hastalık – diyabet hastalığından bahsetmektir. Ve maalesef çoğumuz bu hastalığın ve oluşturduğu sağlık sorunlarının ülkelere getirdiği ekonomik yükün farkında değiliz.

2.3. DİYABETES MELLİTUS



Şekil 3: Dünya çapında 2021–2045'te diyabetli insan sayısı (20–79 yaş) (32)

Halk arasında "şeker hastalığı" olarak da bilinen Diabetes Mellitus (DM) her yıl yaklaşık 1.5 milyon insanın ölümüne neden oluyor. Ayrıca bu pandemi, etkisini de kaybetmiyor, aksine her geçen yıl güçlenmekte!

Diyabet eğer ülke olsaydı dünyanın en kalabalık 3.ülkesi olurdu. 2021 yılı itibarı ile dünyadaki diyabetli birey sayısı 537 milyon iken Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) bu sayının 2030 yılında 643 milyona 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağını öngörmekte (32). Maalesef neredeyse diyabetli iki yetişkinden biri (%44) henüz hastalığının farkında değildir. 2021’de DM için harcanan para en az 966 milyar dolar. Buna rağmen 2021’de diyabet 6,7 milyon ölüme neden oldu(33).

2.3.1 Diyabetin tanımı ve semptomları

Organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinleri uygun şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan hiperglisemi (kan şekeri yüksekliği) ile karakterize kronik bir metabolizma bozukluğu olan diyabetin nedeni relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya 'insülin direnci' olarakta bilinen periferik dokularda insülin etkisine yanıtızlıktır.

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glukozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Tablo 1: DM ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarında tanı kriterleri (3)

DM semptomlarını klasik ve daha az görülen semptomlar olarak ayırabiliriz. **Klasik semptomlar** *ağız kuruluğu, polidipsi* (aşırı içme), *poliüri*(sıkı idrara çıkma), *polifaji* (aşırı yeme) veya *iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma* noktörü sayıla bilir. **Daha az görülen semptomlar** ise açıklanamayan kilo kaybı, bulanık görme, kaşıntı, inatçı enfeksiyonlar veya tekrarlayan mantar enfeksiyonlarıdır.

2.3.2 Diyabetin sınıflandırılması

DM 4 klinik kategoride sınıflanabilir: T1DM - **tip 1 diyabet** (mutlak insülin yetersizliğine bağlı β -hücre yıkımı) T2DM - **tip 2 diyabet** (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti), GDM - **gestasyonel diabetes mellitus** (gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formu) ve **diğer spesifik diyabet tipleri** (Tablo 2)

I. Tip 1 diyabet Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır	
II. Tip 2 diyabet İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir	
III. Gestasyonel diabetes mellitus Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL11 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabette ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (3)

2.3.3 Diyabet ve Enfeksiyon

Diyabetli bireylerde genel popülasyona göre %21 daha yüksek enfeksiyon riski olduğu bildirilmektedir. Özellikle osteomyelit, sistit, piyelonefrit, pnömoni, peritonit, selülit ve sepsis gibi enfeksiyon türlerinde bu daha belirgindir (34). Hipertansif hastalarla karşılaştırıldığında, diyabetli bireylerde alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE), cilt enfeksiyonlarının ve üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2). Bir çalışmada ayak ve ayak bileği cerrahi operasyonu geçiren hastalarda ameliyat bölgesi enfeksiyonları değerlendirilmiş, diyabetiklerde enfeksiyon oranı %9.5 iken, non-diyabetiklerde %2.4 olarak bulunmuştur (35). Ölüm oranlarının incelendiği başka bir çalışmada, diyabetli bir bireyin, aynı yaştaki non-diyabetik bir kişiye göre, yaşam süresinin ortalama olarak 6 yıl daha kısa olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, diyabetli bir hastanın herhangi bir enfeksiyondan ölüm riskini gösteren "hazard ratio - tehlike oranı" 2.39 bulunmuştur. Diyabetiklerde bu değer pnömoni için ise 1.67 olarak hesaplanmıştır (36).

Diyabetiklerde *S.aureus* ve *M.tuberculosis* sıklığı da artmıştır. *S.pneumoniae*'ye bağlı ölüm oranlarının da arttığı gösterilmiştir (37). Diyabetin enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi artırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, belirgin bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (38).

Hiperglisemi ile ilişkili immün sistem bozuklukları	<i>Granülosit opsonizasyon fonksiyon bozukluğu</i> <i>Nötrofil degranülasyonunda azalma</i> <i>Bazı sitokinlerin üretiminde azalma</i> <i>Reaktif oksijen radikali üretiminde artış</i> <i>Natural Killer (NK) hücre fonksiyonunda azalma</i> <i>Monosit fagositik aktivitesinde bozulma</i>
Diyabetik vasküler patolojiler	<i>Lokal iskemi sonucu lökosit fonksiyon azalması</i> <i>Lokal inflamatuvar yanıtın bozulması</i> <i>Anaerobik enfeksiyonların kolaylaşması</i> <i>Antibiyotik absorpsiyonunun bozulması</i>
Diyabetik nöropatiler	<i>Duyusal nöropati sonucu deri ülserleri oluşumu</i> <i>Otonom nöropati sonucu üriner retansiyon ve staz</i>
Deri ve mukozaların kolonizasyonu	<i>S.aureus</i> <i>C.albicans</i>

Tablo 3: Diyabetiklerde enfeksiyona yatkınlığa neden olan etkenler

Diyabet hastalarında, enfeksiyon riskini arttıracı pek çok etken bulunmaktadır ancak buna tam olarak neyin sebep olduğu hala açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu etkenler arasında diyabetin neden olduğu yüksek kan şekeri (KŞ) seviyeleri ve diğeri metabolik bozukluklar mı yoksa diyabetle ilişkili komorbiditeler mi enfeksiyon riskini artırıyor, tam olarak bilinmemektedir. En önemli komorbiditeler ise, periferik vasküler problemler, diyabetik duyusal ve otonom nöropatiler, ayrıca cilt ve mukoza enfeksiyonlarıdır (39).

Adaptif(kazanılmış) immün yanıtın diyabetiklerde nispeten iyi korunduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, aşılama yoluyla istenen bağıışıklığın elde edildiğini ve aşılama sonrası oluşan antikör düzeylerinin yeterli olduğunu bildirmektedir (38). Buna karşılık, diyabette enfeksiyonlara karşı birinci basamak savunmayı sağlayan ve nonspesifik olan innate(doğuştan) immün sistemin çeşitli komponentlerinin etkilendiğı bilinmektedir (40).

Diyabetin polimorfonükleer (PMN) lökosit fonksiyonlarını etkilediğine ve bunun hipergliseminin düzeyiyle korele olduğuna inanılmakta. AKŞ'nin 200 mg/dL'nin üzerinde olduğu diyabetik bireylerde granülositlerin opsonizasyon fonksiyonunun bozulduğu ve kan glukoz düzeyinin düşürölmesiyle bu durumun düzeldiğı bildirilmiştir (41).

Sağlıklı bireylerde yapılan araştırmalar, akut hipergliseminin nötrofil degranölasyonunu azalttığı saptanmıştır (42). Ayrıca lipopolisakkarid ile indüklenen aktivasyon yollarını down regüle etmekte ve bazı sitokinlerin üretimini azaltmaktadır (43). Diyabetli bireylerde yapılan çalışmalar, PMN lökositlerinin reaktif oksijen radikallerini (muhtemelen hiperglisemiye yanıt olarak) fazla miktarda ürettiğini göstermektedir (44). Glukoz taşınımını için insülin gerektirmeyen dokularda, hiperglisemik ortam, intraselüler glukoz seviyelerini yükseltir. Yüksek glukoz seviyeleri metabolize edilirken, NADPH seviyeleri azalır ve bu da antioksidan mekanizmalarda görev alan moleküllerin rejenerasyonunda azalmaya neden olur, sonuçta oksidatif stres ortaya çıkar (40). Oluşan oksidatif stresin, enfeksiyona karşı korunmada önemli rol alan natural killer (NK: doğal katil) hücre fonksiyonlarını azalttığı belirtilmiştir (45).

Hiperglisemik hastalarda ayrıca monositlerin fagositik aktivitesinin de bozulduğu gözlemlenmiştir (46).

Tüm bu veriler hipergliseminin enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı görüşünü oluşturuyor. Ama Hollanda'da gerçekleştirilen bir araştırmada, T2DM bireylerdeki enfeksiyonlara ilişkin değerlendirmeler farklı bir perspektiften ele alınmıştır. Bu çalışmada, enfekte olan ve olmayan gruplardaki HbA1c ve AKŞ seviyeleri birbirine benzer bulunmuştur. Ancak enfeksiyonu olan hastalarda HbA1c değerleri, enfeksiyon olmayan dönemlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, araştırmacılar hipergliseminin bir enfeksiyon neden değil, sonucu olduğu fikrini savunmuşlardır (47).

Diyabet, dokularda lokal iskemiye yol açarak lökositlerin oksijene bağımlı bakterisidal fonksiyonlarını zayıflatır. Bu durum lokal inflamatuvar yanıtı zayıflatıp anaerob enfeksiyonları kolaylaştırır ve ayrıca antibiyotiklerin absorpsiyonunu azaltır.

Duyusal nöropatiler, küçük travmaların deri ülserlerine dönüşmesine neden olarak diyabetik ayak enfeksiyonlarına yol açabilir. Otonom nöropatiler ise üriner retansiyon ve staz nedeniyle üriner sistem enfeksiyonlarına neden olabilir.

2.3.4 Diyabet ve Aşılama

Enfeksiyon hastalıklarını önleme ve korunmada hem etkili hem de güvenli yöntemlerden biri hiç şüphesiz aşılama (48). Özellikle yaşlı erişkinlerde düzenli aşı yapılması, aşıyla önlenebilen hastalıklara bağlı hastalık ve ölüm oranlarını azaltmada önemli bir katkı sağlar (49). Tablo 7’de görüldüğü gibi, neredeyse tüm uluslararası otoriteler tarafından diyabetli bireylerde grip ve zatürre aşılarının uygulanması tavsiye edilmektedir

REHBER İSMİ	ÖNERİLEN AŞILAR
ADA (4)	İnfluenza, Pnömonokok, Hepatit B
Diabetes Canada (50)	İnfluenza, Pnömonokok, HBV, Herpes zoster
Diabetes Australia (51)	İnfluenza, Pnömonokok, DTB (difteri-tetanoz-boğmaca)
TEMED (52)	İnfluenza, Pnömonokok, HBV
TÜRKDİAB (53)	İnfluenza, Pnömonokok, HBV
EKMUD (48)	İnfluenza, Pnömonokok, Herpes zoster (Zona)
ACIP (54)	İnfluenza, Pnömonokok, HBV, Zona, DTB

Tablo 4: Diyabetiklerde aşı önerileri

Diyabetli hastalara, grip ve zatürre aşılarının uygulanması, bu hasta grubundaki hastaneye yatış, hastalık ve ölüm oranlarının aynı zamanda ekonomik yükün azaltılması bakımından önemli bir faktördür. Ne yazık ki, ülkemizdeki bu tür hastaların aşılama oranları, gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında daha düşük seviyelerde seyr etmektedir (5,55).

2.4. İnfluenza (Grip)

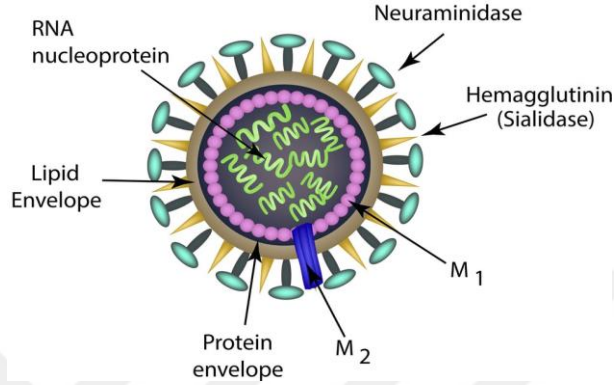
Grip, influenza virüslerinin sebep olduğu, bulaşıcı solunum yolu hastalığıdır. İnfluenza A, B, C ve D olmak üzere dört tip virüsü tanımlanmış olup, en ağır seyirli İnfluenza A virüsüdür (İAV). Semptomlar, üst solunum yolları ile sınırlı ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, öksürük, kas ağrısı ve yorgunluk ile karakterize hafif solunum yolu hastalığından şiddetli ve bazı durumlarda influenza virüsüne veya alt solunum yollarının sekonder bakteriyel enfeksiyonuna bağlı ölümcül pnömونيye kadar değişir (56). Tanı genelde klinik özelliklere dayalı olarak konulmakla birlikte, moleküler testlerin kullanımı tanıyı desteklemektedir. Tedavide oseltamivir ve zanamivir gibi antiviral ilaçlar da kullanılabilir. Bu ilaçlar hastalığın erken evrelerinde kullanıldığında, hastalık süresini ve komplikasyon riskini azaltabilirler (57).

	İnfluenza A	İnfluenza B	İnfluenza C
Genetik yapı	8 gen segmenti 10 viral protein	8 gen segmenti 11 viral protein	7 gen segmenti 9 viral protein
Doğal konak	İnsan, domuz, at, kuşlar	Sadece insan	İnsan ve domuz
Antijenik değişiklik	şift ve drift	drift	drift
Klinik	Geniş pandemiler, yüksek mortalite	Yaşlılarda ve yüksek riskli hastalarda ağır hastalık, pandemi görülmez	Hafif hastalık

Tablo 5: İnfluenza A, B, C virüslerinin özellikleri (57)

Virüs zaman zaman "drift" adı verilen nokta mutasyonlar geçirerek genetik yapısını değiştirir. Bu nedenle, influenza virüsleri her 1-3 yılda bir salgınlar yapabilir (58). Hirsh, 1919 yılında "Epidemiology of Influenza" adlı bir makalesinde 1173-1875 yılları arasında ABD'de 299 grip salgınlarının olduğunu ve bu salgınların ortalama 2.4 yılda bir meydana geldiğini bildirmiştir (59). Dünya genelindeki en büyük grip salgını, 1918-1919 yılları arasında gerçekleşen İspanyol Gribi pandemisidir. H1N1 alt tipi

İAV'nün sebep olduğu bu pandemi, tüm dünyada yaklaşık 500 milyon insana bulaşmış ve tahminen 50 ila 100 milyon insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Bu rakamlar, o dönem dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünün ölümü anlamına gelmektedir (60). İAV 1933 yılında, İBV 1939'da, İCV ise 1950'de izole edilmiştir (58).

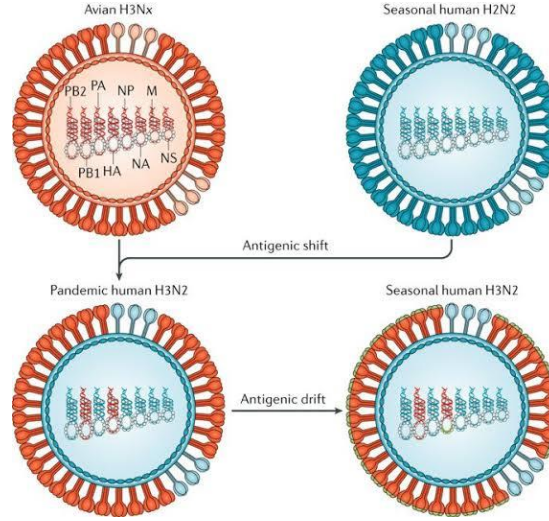


Şekil 4: İnfluenza virüsünün yapısı yapısı (61)

İAV ve İBV, hemagglutinin(HA), nöraminidaz(NA), matriks(M1) ve membran proteinlerini(M2) kodlayan 8 RNA segmenti içerir (56). HA, hücreye yapışmada ve virüsün hücre içine girişinde önemlidir. Bu antijenler ile epitel hücrelerinin siyalik asit yapılarına tutunurlar. Nötralize edici atikörler bu antijene karşı gelişir. NA ise virüsün enfekte hücreden dışına atılmasını sağlar. İAV'de 16 farklı HA ve 9 farklı NA tanımlanmıştır (filogenetik olarak İAV'ne yakın olan ancak onunla reassortment yapamayan yarası influenza A benzeri virüsler dahil edilirse 18 HA ve 11 NA) (56). İBV genetik varyasyon göstermez, alt türleri yoktur.

İAV, antijenik değişikliklerle sıklıkla değişime uğrar. Bu değişiklikler iki şekilde olabilir.

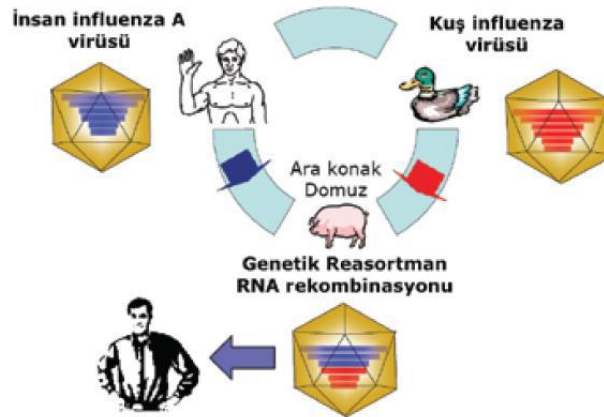
Antijenik drift mevcut influenza virüslerinin HA veya NA proteini üzerinde meydana gelen küçük antijenik değişimlerdir. Antijenik drift, mevcut İnfluenza virüslerinin sürekli olarak evrimleşmesine ve aşılarda her yıl güncellenmesine neden olur. (Şekil 5)



Şekil 5. Antijenik değişiklikler (56)

Antijenik shift ise iki farklı influenza virüsünün genetik materyallerinin birleşmesi sonucu meydana gelen daha büyük antijenik değişikliklerdir. Bu virüslerinin genomları segmentli yapıda olduğu için aynı hücreyi enfekte eden farklı virüsler arasında segmentler değiştirilebilir. Yeni türlerin ortaya çıkmasına yol açan bu olaya **reasortment** denir (Şekil 6). Yeni virüs tipi (HxNx) oluştuğunda, toplumda bu virüse karşı bağışıklık olmadığı için pandemi meydana gelebilmektedir.

Dünya genelinde sıklıkla tekrarlanan influenza salgınları, ciddi hastalık ve ölüme neden olmaktadır. Mortalite oranlarının daha yüksek olduğu yıllarda genellikle İnfluenza A H₃N₂ daha sık görülmektedir (62).



Şekil 6. Genetik reassortmant (63)

2.4.1 Epidemiyoloji

İnfluenza, özellikle genç nüfus arasında iş gücü kaybı ile giden bir hastalıktır. Hastalığı geçiren bir kişinin hareket kısıtlılığı 5-6 gün sürerken, yatak istirahati 3-4 gün sürmektedir ve yaklaşık üç gün boyunca okula veya işe gidemez (64). Hastalığın yayılma hızı gençler arasında daha fazla olsa da, ölüm oranları yaşlı nüfus arasında daha yüksektir (65). Bazı risk gruplarında hastalık ve ölüme oranları daha yüksek olabilmektedir (66). 2009 H1N1 salgını, gebeliğin ciddi risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (67). Daha önceki salgınlarda obezite, risk olarak kabul edilmemişti. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, obezitenin, grip gibi solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanan morbidite ve mortalite riskini artırdığını göstermiştir (68).

- 5 yaş altındaki çocuklar (özellikle 2 yaşından küçük çocuklar)
- 65 yaş ve üzerindeki kişiler
- Gebe kadınlar (postpartum 2 hafta dâhil)
- Bakımevlerinde ve diğer uzun dönem tedavi merkezlerinde kalanlar
- Kronik hastalığı olanlar
 - Astım
 - Nörolojik hastalıklar (serebral palsy, epilepsi, mental retardasyon)
 - Kronik akciğer hastalıkları (kistik fibrozis, KOAH)
 - Kan hastalıkları (orak hücreli anemi v.b.)
 - Kalp hastalıkları (konjenital kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği)
 - Endokrin hastalıklar (diabet v.b.)
 - Karaciğer hastalıkları
 - Böbrek hastalıkları
 - Metabolik hastalıklar
 - 19 yaşından küçük uzun dönem aspirin kullanıcıları
 - Obezite (BMI 40 ve üzeri)
 - İmmünsüpresyon (HIV/AIDS, kanser, kronik steroid kullanımı, romatizmal hastalık tedavisi-biyolojik ajan kullanımı)

Tablo 6. İnfluenza ilişkili komplikasyon riski yüksek hasta grupları

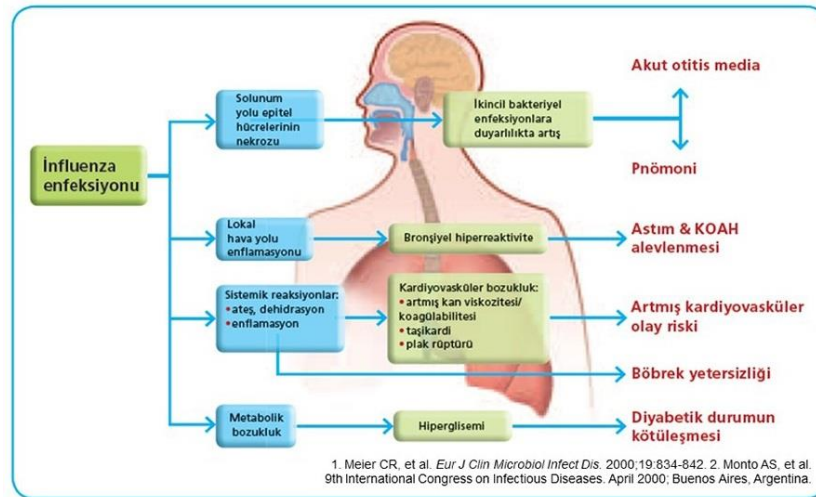
2.4.2 Hastalığın seyri

İnfluenza ile enfekte olan kişilerin solunum sekresyonlarında virüs yüksek miktarda bulunur. Bu nedenle, öksürme, hapşıma veya konuşma sırasında virüs, büyük damlacıklar veya aerosol şeklinde yayılabilir (69). Virüs, kontamine yüzeylere temas yoluyla da bulaşabilir. Öksürme veya hapşıma olmadan sadece nefes alıp vermekle bile virüsün bulaşabileceği, yapılan bir araştırmada ortaya konulmuştur (70). Transokuler (göz yoluyla) yayılım da rapor edilmiştir (71).

Kuluçka dönemi 1-4 gün arasında değişir. Hastalar semptomları göstermeden önce 24-48 saat önce virüs yaymaya başlarlar, ancak yayılan virüs miktarı semptomların görüldüğü döneme göre çok daha azdır (72). İnfluenza virüsünün yayılma süresi genellikle 4.8 gün kadar sürer, ancak bu süre kişiden kişiye değişebilir ve 7-10 güne kadar uzayabilir. Yapılan bir araştırmada, bağışıklık sistemi sağlam olan hastalarda virüs atılım süresi ortalama 6.4 gün iken, bağışıklığı baskılanmış hastalarda bu süre ortalama 19 gün olarak saptanmıştır (73). Bir çalışmada, H₃N₂ enfeksiyonu geçiren, steroid kullanan veya DM, kronik akciğer hastalığı gibi komorbiditeleri olan hastalar değerlendirildi. Viral klerensin daha yavaş olduğu gözlemlenen bu hastalarda semptomların başlangıcından ilk dört gün içinde oseltamivir tedavisi başlananlarda, viral klerens hızlanmış ve bir hafta içinde virüs atılımı sonlanmıştır (74).

2.4.3 Klinik belirtiler ve bulgular

İnfluenza, ani başlayan ateş, baş ağrısı, miyalji ve halsizlik gibi semptomlarla başlar ve daha sonra prodüktif olmayan öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı gibi ÜSYE semptomları ortaya çıkar. Yaşlı hastalarda semptomlar genellikle daha hafiftir ve tipik belirtiler yerine iştahsızlık, halsizlik ve güçsüzlük gibi semptomlar daha belirgin olabilir (69,75). Hastalığın erken döneminde lökosit sayısı normal veya hafif yüksek olabilirken, ilerleyen dönemde görece olarak lökopeni olabilir (75).



Şekil 7. İnfluenza komplikasyonları (76)

Kardiyak, kas ve merkezi sinir sistemiyle ilgili komplikasyonlar ortaya çıkabilir, ama en sık komplikasyon pnömonidir. Primer influenza pnömonisi (PİP) ve sekonder bakteriyel pnömoni (SBP) ola bilir. Bazen her ikisi bir arada görülebılır. PİP en ciddi komplikasyonlardan biri olsada nadir görölür. PİP virüsün doğrudan akciğerleri etkilemesi sonucu ortaya çıkar ve ciddi seyreder. Semptomları devam eden, dispne ve siyanoz gibi klinik belirtiler gösteren hastalarda PİP düşünölmelidir (75,77). SBP önemli komplikasyon olup, çoğunlukla 65 yaşın üzerindeki hastalarda görölmektedir (78). İAV ve S.pneumoniae arasında sinerjizm olduğunu gösteren hayvan modeli çalışmaları bulunmaktadır. NA aktivitesinin artmasıyla birlikte, S. pneumoniae'nin hücreye adezyonu artıyor. Bu nedenle, influenza enfeksiyonu sonrasında SBP gelişme riski artmaktadır (79). SBP'de en sık etken S. pneumonia iken, epidemi yıllarında ise görölme sıklığı en çok aratan etken S.aureus'dur (80).

2.4.4 İnfluenza tanısı

İnfluenza tanısı genellikle klinik olarak konulur. Bir retrospektif çalışmada, salgını zaman öksürük ve ateşin birlikte görölmesinin tanıda %79 pozitif prediktif değeri sahip olduğu tespit edildi (81). ÜSYE'in az kısmından sorumlu olduğu için salgın dönemleri hariç kliniğe göre influenza tanısı koymak zordur (82).

İnfluenza tanısı için laboratuvar testleri kullanılabilir. En duyarlı ve özgül yöntem reverse transkriptaz polimeraz zincirleme reaksiyonu (RT-PCR) olarak bilinir. Bu moleküler yöntem, hızlı sonuç verir ve influenza virüsünün alt tiplerini belirleyebilir. PCR bazlı testler, virüs miktarının az olduğu örneklerde bile (nazoferingeal aspirat, BALF, burun ve boğaz sürüntüsü) sonuç verebilir. Ayrıca, yirmi dakikadan daha kısa bir süre içinde sonuç veren hızlı moleküler testler de mevcuttur, ancak bunlar virüsün subtiplerini tanımlayamazlar (83). Hızlı influenza tanı testleri, enfeksiyonun erken dönemlerinde, virüs atılımının yoğun olduğu durumlarda daha etkili sonuçlar vermektedir. Ancak bu testler, canlı atenüe influenza aşısı (LAİV) yaptıranlarda 7 gün boyunca aşı suşu ile vahşi tip virüsü ayırt edememekte ve yanlış pozitif sonuçlar verme riski taşımaktadır (84–86). Direkt ve indirekt immunoflorasan antikor testi enzim linked immuno assay (ELISA), hemaglutinasyon inhibisyon veya kompleman fiksasyon testleri de de tanıda kullanılabilen bir başka yöntemlerdir (87).

Tanıda gold standart viral kültürdür. Ama 48-72 saatte sonuç verdiği için tanıdan ziyade doğrulama testi olarak kullanılmakta. Virüs nazal yıkama, boğaz sürüntüsü, BALF veya balgam örneklerinden kültüre edilebilir. Bir araştırmada, boğaz sürüntüsü örneklerine göre balgam ve nazal yıkama örneklerinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (88). İnfluenza enfeksiyonu şüphesi olan her hastaya tanısal testler yapmak gereksiz olabilir. Ancak, test sonucunun hastanın tedavisini etkileyecekse test yapılması gereklidir. (Tablo 7)

Hastalığın başlangıç süresine bakılmaksızın immünsüpre hastalar

İnfluenza komplikasyonlar açısından yüksek riskli olup semptomların başlamasından sonra ilk 5 günde başvuran hastalar

Sağlık çalışanları, bakım merkezlerinde kalanlar

Hastalığın başlangıç süresine bakılmaksızın hastanede yatan ve akut ateşli solunum yolu hastalığı olan hastalar

İnfluenza salgını olan bir bölgeden gelenler

Tablo 7. İnfluenzada kimlerden test isteyelim?

2.4.5 İnfluenza tedavisi

Antiviral tedavinin(AVT) başlanması, ASYE olan, komplikasyon riski yüksek ve hospitalizasyon gerektiren ciddi hastalığı olan hastalar için gereklidir. Bu hastalarda test sonuçlarını beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. 2009 H1N1 salgını sırasında, gebelerde hastalığın çok daha ağır seyrettiği ve komplikasyon riskinin yüksek olduğunun belirlenmesiyle birlikte, gebelere de mutlaka AVT önerilmesi gerektiği konusunda bir farkındalık oluşmuştur (89). Semptomların başlamasından sonra 2 gün içinde başlanan nöroaminidaz inhibitörleri (NAİ) tedavisi semptom süresini 1-3 gün azaltırken, 2.günden sonra başlanan tedaviler genellikle yararlı olmamaktadır. NAİ'nin yüksek dozda kullanılmasının etkinliği henüz kanıtlanmamış, ancak YBÜ'de yatan hastalarda yüksek doz düşünülebilir. NAİ tedavisi için önerilen süre 5 gündür (89,90). Adamantan grubunun ampirik tedavide kullanımı önerilmemektedir, çünkü küresel çapta bu gruba karşı yüksek düzeyde direnç rapor edilmiştir (91). Oseltamivir dirençli suşlar 2007'de tespit edildi. 2009'da ABD'de direnç oranı %1 olarak belirlenmiştir (92).

Monoterapiye üstünlüğü gösterilemediği için kombinasyon tedavileri önerilmemektedir. Yapılan bir araştırmada, steroid tedavisinin bir faydasının olmadığı hatta mortalite riskini artırdığı saptanmıştır (93). Asetaminofen veya NSAİİ kullanarak hastalardaki semptomları hafifletmek mümkündür. Ancak salisilatların çocuklarda, nadir de olsa yetişkinlerde Reye sendromuna neden olabileceğini göz önünde bulundurarak kullanımından kaçınılmalıdır (89). Influenza teşhisi konulan kişilerin virüsü yaymasını önlemek için iyileşene kadar evde kalmaları, okul, işyeri ve kalabalık ortamlardan uzak durmaları önerilmektedir. El hijyeni ve maske kullanımı gibi önlemlerin ev içi bulaşıcılığı azalttığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (94,95).

Nöroaminidaz inhibitörleri	<i>Oseltamivir</i> 2x75mg oral <i>Zanamivir</i> 2x10mg inhaler	İAV, İBV
Selektif endonükleaz inhibitörü	<i>Baloksavir</i>	
Adamantan grubu	<i>Amantidin, rimantidin</i>	İAV

Tablo 8. İnfluenzada antiviral tedavi

2.4.6 İnfluenza aşısı

Her grip mevsiminde değişen virüs ve kişisel duyarlılıklar nedeniyle insanları farklı şekillerde etkileyebilen grip virüsünden korunmanın en etkili yolu aşılama değildir. Aşılamaya ile influenza kaynaklı hastalık ve ölüm oranları, aynı zamanda sağlık çalışanlarının iş yükü azaltılabilir. Ayrıca hastalığın oluşturduğu komplikasyonların da azaltılması ile ekonomik kayıplar en aza indirilebilir (94).

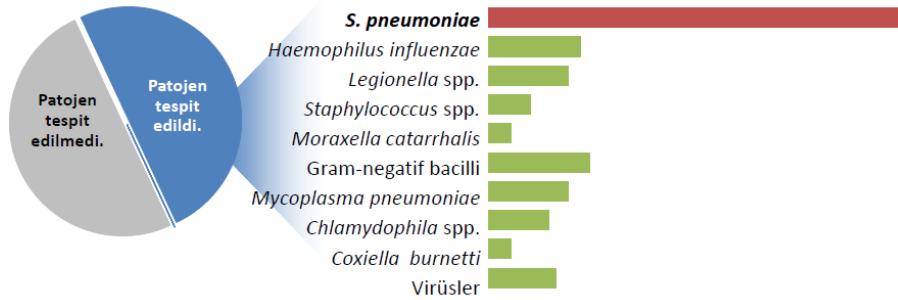
Grip aşılı, insanların yaşına, sağlık durumuna ve grip aşısına veya aşının bileşenlerine karşı olası alerjik reaksiyonlara göre farklılık gösterebilir. Mevsimsel grip aşılı, bir önceki grip mevsiminde dolaşan suşlar temel alınarak tahmin edilir ve DSÖ'nün aşı komitesi kuzey yarım küresi için Şubat ayında, güney yarım küresi için ise Eylül ayında bir sonraki mevsimsel aşının içeriğini açıklar. FDA tarafından canlı, inaktif, yüksek doz içerikli ve rekombinan aşılı onaylanmıştır (Tablo 5). Ülkemizde trivalan ve kuadrivalan inaktif aşılı bulunmaktadır. Trivalan aşılı iki İAV ve bir İBV (Yamagata veya Victoria) olmak üzere 3 farklı virüsü içermektedir. 2014 yılında kuadrivalan aşının kullanıma girmesiyle İBV karşı aşı uyumsuzluğu giderilmiştir.

aşı	içerik	Hedef nüfus	Dikkat!
Trivalent inaktif aşı	İki tip A; H3N2,H1N1 Bir tip B; Victoria	6 ay ve üzeri	IM uygulanır
Kuadrivalan inaktif aşı	İki tip A; H3N2,H1N1 İki tip B; Victoria ve Yamagata	6 ay ve üzeri	IM uygulanır
Canlı aşı		Sağlıklı 2-49 yaş	Nazal sprey Hamilelerde ve immünsüpresiflerde uygulanmaz.
Rekombinant aşı		18 yaş üzeri	IM, yumurta proteini içermez.
Hücre kültürü bazlı aşı	4'lü aşı	4 yaş ve üzeri	IM
MF-59 adjuvanlı inaktif aşı	İlk adjuvanlı aşı: 3'lü aşı	65 yaş üzeri	
Yüksek doz aşı		65 yaş ve üzeri, zayıf bağışıklığı olanlar	Klinik sonuçları henüz yetersiz

Tablo 9. İnfluenza aşıları (96)

2.5. Pnömoni (Zatürre)

Toplumda edinilen pnömoniler (TEP), dünya genelindeki tıbbi başvuruların, tedavi masraflarının, iş-okul günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir bölümünden sorumludur (97,98). Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve etkin bağışıklama politikaları nedeniyle enfeksiyonlardan kaynaklanan ölüm oranları düşerken, TEP'ler hala yüksek morbidite ve mortalite oranlarına neden olmaktadır. İngiltere ve ABD'de, pnömöni ölüm nedenleri arasında 6.sırayı alırken, enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümler arasında 1.sıradadır (98–100). Mortalite oranı ayakta tedavi edilen hastalarda genellikle %1 ila %5 arasındayken, hastanede tedavi edilen hastalarda %12'ye yükselmektedir. Özellikle yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulan hastalarda bu oran %40'a kadar çıkabilmektedir (100,101).



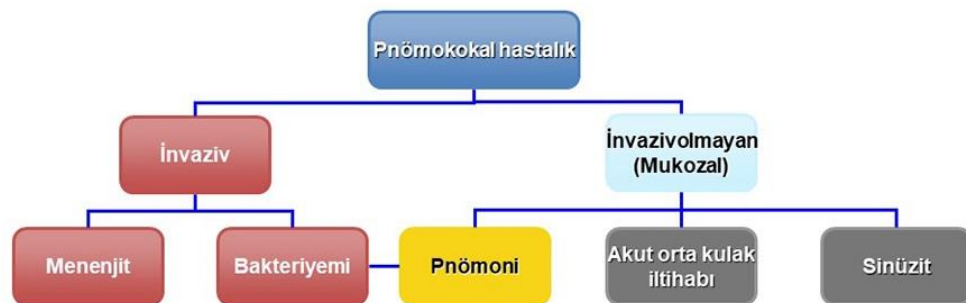
Şekil 8. Avrupa'da TEP'ye neden olan organizmaların görülme sıklığı (102)

2.5.1 Streptococcus Pneumoniae ve Pnömonokokal hastalık

TEP'lerin büyük bir bölümünden pnömokok pnömonisi sorumludur (103). Pnömokok "mum alevi" gibi bir görünümüne sahip gram pozitif diplokok olup polisakkarit kapsülüne göre yaklaşık 90 farklı serotiplere ayrılır. Kapsül antifagositiktir ve kompleman aktivasyonunu engeller. Katalazı bulunmadığı için yaşayabilmek için eritrositler içindeki katalazi kullanır. Hücre duvarında bulunan teikoik asit iki formda bulunur. Birincisi serum globülini olan C- reaktif proteinle (CRP) Ca varlığında presipitasyon veren C polisakkariti, ikincisi ise memeli hücrelerinin yüzeyinde bulunan frosman antieniyle çapraz reaksiyon veren F antijenidir. Besiyerinde mukoid ve alfa hemolitik koloniler oluşturur. Hücre duvarında bulunan ve hücre bölünmesi sırasında aktivite kazanan pnömolizin-O pnömokokal otolizinden sorumlu olup konak hücre membranında bulunan kolesterole bağlanarak por oluşturur ve hücre hasarına neden olur (63).

Pnömokok enfeksiyonları, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturmakta ve yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlarda özellikle risk altındaki gruplar arasında küçük çocuklar ve 65 yaş üstü erişkinler önemli bir yer tutmaktadır (104,105).

Pnömonoklarda nazofarenks taşıyıcılığı bulunur (106). Bu çocuklarda %50, sağlıklı erişkinlerde %20 arasında değişir (107). Çocuklarda nazofarinks taşıyıcılığı için risk faktörleri açısından kış mevsimi, çocuğun 6 yaştan küçük olması, kreşde kalması gibi etmenler göz önünde bulundurulabilir. Erişkinler de ise sigara kullanımı, KOAH ve ÜSYE risk faktörleri arasında sayılabilir (108).



Şekil 9. Pnömonokokal hastalık

Pnömonokoklar tarafından tetiklenen hastalıklar invaziv (İPH) ve non-invaziv olarak ayrılabilir. Çocuklarda en sık görülen pnömonokok hastalığı akut otitis media (AOM) iken erişkinlerde daha çok pnömoni ile kendini göstermekte (109,110).

Avrupa Birliği için 2007 yılında hesaplanan İPH insidansı 100 000 kişide 6 kişi olarak rapor edilirken ABD’de 2009 yılında yapılan bir çalışmada 12.9 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada 5 yaşın altındaki çocuklar için bu 18.0 iken, 65 yaş ve üzerindeki kişileri için 37.0 olarak tahmin edilmiştir. Araştırmacılar, İPH'ye bağlı ölüm oranını 100.000 kişide 1.3 olarak hesaplanmışlardır. 65 yaş ve üzerindeki bireyler için bu oranın 5.6 olduğu bildirilmiştir (104). Kronik sağlık sorunları olan ve immüno-suprese hastalarda hastalık oranları, bu tür sağlık sorunu olmayanlara göre 20 kat daha yüksektir (111,112).

Türkiye’de yapılan bir araştırmada, TEP vakalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini, direkt hastane maliyetini ve buna etki eden faktörleri belirlemek amacıyla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, ortalama ilaç maliyeti 484.6€, radyoloji maliyeti 65.4€, laboratuvar maliyeti 329.4€ ve toplam maliyet 1630.8€ olarak hesaplanmıştır. Pnömoni şiddet indeksine göre değerlendirildiğinde; toplam maliyet, düşük risk grubunda ortalama 1274.6€; yüksek risk grubunda 1929.5 € olarak bulunmuştur (113).

Dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de de pnömonokoklarda artan antibiyotik direnç oranları dikkat çekmektedir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, erişkinlerdeki İPH’a neden pnömonokoklara karşı penisilin direnci değerlendirilmiştir. Erişkinlerde oral penisilin direnci %21.7 ve orta derecede direnc %16.8, parenteral penisilin direnci %0.6 ve orta derecede direnc %5.8 olarak rapor edilmiştir. Menenjitte neden olan pnömonokoklarda ise parenteral penisilin direnci %52.6 gibi daha yüksek bir değerde saptanmıştır (114). Hastalığın oluşturduğu ekonomik yük ve aynı zamanda antibiyotik direnci aşısıyla korunmanın önemini artırmaktadır.

2.5.2 Pnömonokok aşılıları

Pnömonokokların en önemli virülans faktörü olan polisakarid yapıdaki kapsül bakteriyi fagositozdan korur. Şuan piyasada bulunan tüm pnömonokok aşılılarının ana komponenti kapsüller polisakarid antijenleridir (108). Kapsüller polisakarid antijen-

lerine karşı gelişen IgM antikorları serotipe özgüdür. Bu antikorlar, bakterinin opsonizasyonunu artırarak fagositozunu kolaylaştırır ve bakterinin öldürülmesini hızlandırır (104,115). İki tip pnömokok aşısı vardır:

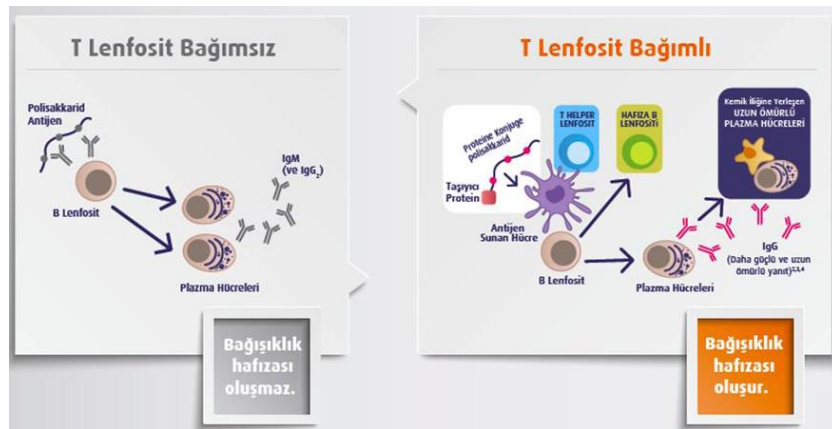
- 1) **PPA-23 - pnömokok polisakkarid aşısı** (Pneumovax veya Pneumo-23)
- 2) **KPA-13 – konjuge pnömokok aşısı** (Prevenar-13)

	PPA23	KPA13
Süt çocukları ve küçük çocuklarda antikorları uyarır	hayır	evet
Sağlıklı erişkinlerde antikorları uyarır	evet	evet
İmmün sistemi zayıflamış erişkinlerde antikorları uyarır	+/-	+/-
Antikorlar uzun sürelidir	+/-	+/-
Mukoza bağışıklığını uyatarak kolonizasyonu azaltır	hayır	evet
“Sürü” etkisi gösterir (aşılanmamış kişilerde ikincil koruma)	hayır	evet
Kullanılınca replasman suşları ortaya çıkar	hayır	evet

Tablo 10. PPA-23 ile KPA-13 arasındaki temel farklar (116)

2.5.2.1 Pnömokok polisakkarid aşısı

Hastalığa sebep olan vakaların yaklaşık %85-90'ı 23 farklı pnömokok tipinin kapsül materyalini içerir (117). Kapsül polisakarid antijenleri sadece B hücrelerini uyardığı için (T hücrelerini uyarmaz) immün yanıt kısa sürer; anamnestik yanıt oluşmaz (118,119). Bu aşı erişkinler için uygundur, ancak zayıf immünojenik etkisinden dolayı yenidoğan ve iki yaşın altındaki bebeklerde kullanılmaz.



Şekil 10. Pnömokok aşıları ve immün cevap (120)

2013'te yapılan 16 klinik çalışmanın meta-analizinde, PPA23'ün, erişkinlerdeki İPH'yi, tüm nedenlere bağlı pnömoni vakalarını ve mortaliteyi önlemede etkin olduğu gösterilmiştir(121).

PPA23 ile aşılanmış 55 yaşından küçük bireylerin değerlendirildiği bir çalışmada, aşının İPH'a karşı korumada %85-90 etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak yaşın artmasıyla birlikte bu değerlerin azaldığı belirtilmiştir (122). Bir başka çalışmada yaşlı yetişkin hastalarda PPA23 aşısının hem immünojenitesinin hem de etkinliğinin düşük olduğu gösterilmiştir (123). Bunun nedeninin antikoru aviditesinin azalması olarak düşünülmekte (124). PPA23 aşısının etkisiz kaldığı bir başka hasta grubu da HIV ile infekte hastalardır. Uganda'da yapılan bir çalışmada PPA-23'ün HIV'li hastalarda İPH'a karşı korumada etkinliğinin düşük olduğu saptanmıştır (125). Tüm bunlardan dolayı, ihtiyaçları karşılamak üzere KPA13 geliştirilmiştir (110,126,127).

2.5.2.2 Konjuge pnömokok aşısı

Hastalığın en sık sebebi olan 13 tipin kapsül polisakkaritlerinden ve bunlara immünojenik olarak kovalen bağlarla bağlanmış nontoksik proteinden oluşmuştur. Bu konjugasyon sayesinde, immün sisteme, antijene özgü CD4+ yardımcı T hücrelerini uyaracak bir antijen kompleksi (T hücrelerine bağımlı antijen) sunulmuş olur. Bu şekilde oluşan bellek B lenfositleri, serotipe özgü uzun süreli bir immünolojik bellek ve anamnestic yanıt oluşturarak korunmayı sağlar. Çocuklarda (<2 yaş dahil) ve erişkinlerde, yalnız IgG serum antikor yanıtını indüklemekle kalmaz; aynı zamanda immün sistem, hem mukoza bağışıklığı, hem de koruyucu bellek yanıtı oluşacak biçimde uyarılmış olur (104,105,108,118,128). Yapılan 21 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizine göre, KPA'ların, İPH, pnömokoklar dahil tüm nedenlere bağlı AOM ve pnömoni riskini azalttığı ancak tüm nedenlere bağlı ölüm ve tekrarlayan AOM üzerinde kaydadeğer bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (129).

2.5.2.3 Pnömonokok aşıslanması

Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices), hastalığa yakalanması açısından 65 yaş ve üzerindeki bireylerin yanı sıra immünsüprese veya immün sistemi zayıflamış kişileri ve hatta bazı hastalıkları olan immünokompetan (immün sistemi sağlam) kişileri riskli grup olarak değerlendirmektedir (112,130). Hastalıkla ilişkili risk faktörleri, hastalığın daha sık görülmesine ve daha ağır seyretmesine neden olmaktadır (131,132).

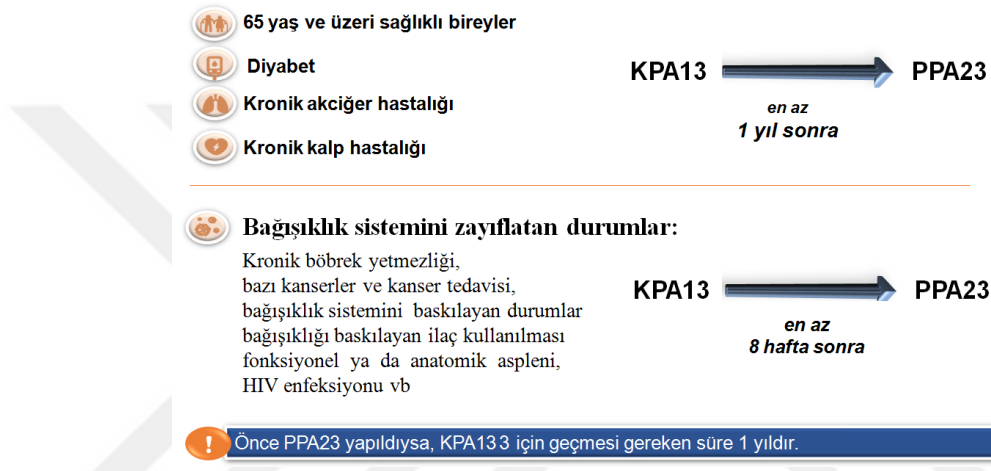
ACIP, Tablo 5’de belirtilen - BOS kaçağı ve koklea implantı olan kişiler hariç - tek bir komorbiditesi olan 19-64 yaş arası immünokompetan erişkinler için PPA23 aşısının tek başına yeterli olduğunu bildirmektedir (112,130).

PPA-23 ve KPA-13 her ikisi 0,5 ml intramüsküler uygulanır. PPA-23, en az beş yılda bir olmak üzere en fazla üç kez tekrar edilebilir. Sonuncu dozun 65 yaşından sonra uygulanması tavsiye edilir.

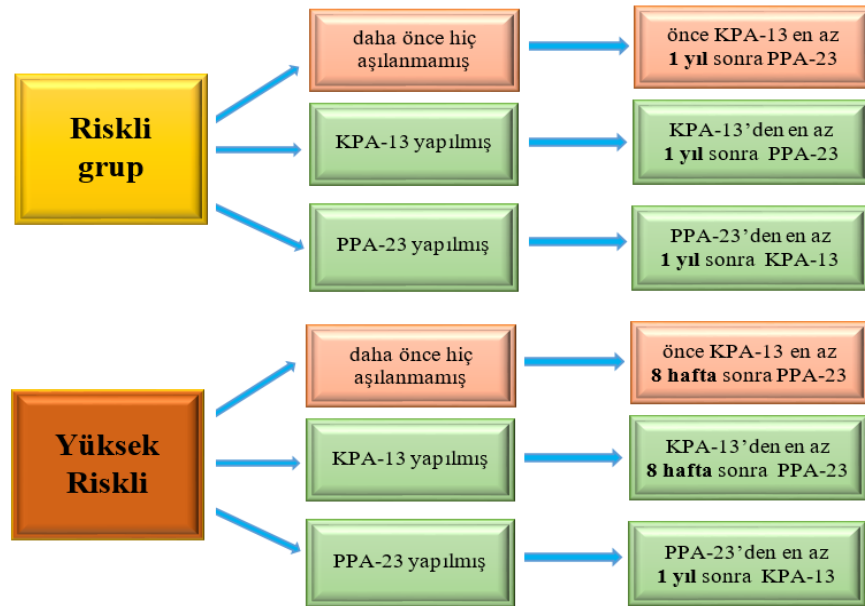
İmmün sistemi zayıflamış	İmmün sistemi sağlam
Konjenital ya da edinsel immün yetmezlik <i>B ya da T lenfosit yetmezliği</i> <i>Kompleman eksikliği</i> <i>Fagositer bozukluk</i> <i>*Kronik granulomatoz hastalık hariç;</i> HIV enfeksiyonu Kronik bobrek yetmezliği Nefrotik sendrom Lösemi, Lenfoma, Hodgkin hastalığı Jeneralize malignite Multipl myelom Solid organ transplantı İyatrojenik immunosupresyon <i>Uzun süreli sistemik steroid tedavisi</i> <i>Radyoterapi</i> Anatomik/Fonksiyonel Asplenisi Olanlar <i>Orak hücre hastalığı</i> <i>Konjenital ya da edinsel aspleni</i> <i>Splenik disfonksiyon</i> <i>Spelnektomi</i>	≥65 yaş erişkinler BOS kaçağı Koklea implantı Kronik kalp hastalığı <i>* HT hariç</i> Konjestif kalp yetmezliği Kardiyomyopatiler Kronik akciğer hastalığı: <i>KOAH</i> <i>Astım</i> Kronik karaciğer hastalığı: <i>Siroz</i> Diabetes mellitus Alkolizm Tütün kullanımı
	KPA13 + PPA23 sadece PPA23

Tablo 11. ACIP’e göre pnömonokok hastalıkları yönünden risk grupları (130)

KPA-13, kemik iliği nakil hastaları hariç erişkinlerde tek doz olarak uygulanır. Ağır immünsüpresyon durumlarında, antikor seviyesinin hızlıca yükseltilmesi gereken aspleni gibi durumlarda KPA-13'den en az 8 hafta sonra PPA-23 yapılmalıdır. İmmün sistemi sağlam olup BOS kaçağı, veya kohlear implant olan hastalarda da iki aşı arasında en az 8 hafta süre olmalıdır. Diğer endikasyonlar için ise, KPA-13 PPA-23'den en az 1 yıl sonra yapılmalıdır. KPA-13'ün yapılması PPA-23'den bağımsızdır, bu yüzden kesinlikle ertelenmemeli veya atlanmamalıdır. Şekil 8 ve şekil 9'da Erişkin Bağışıklama Rehberi'nin önerdiği aşılama algoritmaları gösterilmiştir (48).



Şekil 11. Pnömonokok aşılama algoritması



Şekil 12. Pnömonokok aşılama algoritması

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tanımlayıcı ve kesitsel olarak yürütüldü. Etik kurul onayı 03/10/2022 tarihli E-48670771-514.99 numaraları karar ile alınmıştır (EK-1).

3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

Çalışma Ekim 2022 - Nisan 2023 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran ve İç Hastalıkları servislerinde yatan 18 yaş üstü DM tanısı olan hastalar ile gerçekleştirildi. Onsekiz yaşından büyük, ADA kriterlerine göre tanısı konulmuş T1DM ve T2DM, aşılama açısından kontrendikasyonu olmayan ve çalışmaya gönüllü olarak katılan tüm diyabetik hastalar çalışmaya alındı. Çalışmanın dışlama kriterleri; 18 yaş altında olunması, aşılanma açısından kontrendikasyon bulunması, GDM tanısının olması, mental veya fiziksel engeller nedeniyle sorulara cevap verilememesi ve araştırmaya katılımın reddedilmesi idi.

3.2.Gruplara ait demografik ve diğer verilerin eldesi

Katılımcıların sosyo-demografik verileri (yaş, medeni ve eğitim durumu), diyabet tipi ve eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Çalışma hastaların Covid 19 enfeksiyonu ve bu hastalık konusundaki bilgileri (enfeksiyon hastalığı olması, solunum yolu ile bulaşması, aşı ile önlenebilirliği/korunma sağlanması) sorgulandı. Katılımcıların Covid 19 enfeksiyonu geçirip geçirmediği ve hastalığı geçirenlerde Covid 19 enfeksiyonunun şiddeti ile ilgili bilgileri kaydedildi. Tüm diyabetiklerin Covid 19 aşılanma durumları belirlendi.

Diyabetik hastalarda Covid 19 pandemisinden önceki grip mevsimi boyunca (Eylül 2019 - Ocak 2020) influenzaya karşı aşılanma yapıp yapılmadığı sorgulandı. Benzer şekilde pandemiden önceki 5 yıllık dönemde ve son 1 yıldaki pnömokoka karşı aşılanma (2019 yılı boyunca) durumları da sorgulandı. Katılımcılardan Covid 19 sürecinde influenza (2021 grip mevsimi) ve pnömokoka (2021 yılı boyunca) karşı aşılanma yapıp yapılmadığı tespit edildi. Pnömokok aşılanma programı son 1 yıldan önce tamamlanmış olan hastalar çalışma kohortundan çıkartıldıktan sonra pnömokok

aşılama oranları belirlendi. Hastaların Covid 19 pandemisi sürecinde ve önceki dönemde pnömokok ve influenzaya karşı aşılama konusunda bilgilerinin olup olmadığını ve bilgilerinin olması durumunda ilk bilgi kaynağının ne olduğunun (sağlık çalışanı, yakın çevre, basın, media) öğrenilmesi planlandı. Aşılama konusunda bilgisi olup ancak aşılamaı gerçekleştirmeyen hastaların aşılamaıma sebepleri (aşının koruyuculuğuna inancın olmaması, aşının yan etkilerinde korkması, aşı karşıtı) ortaya konuldu. Covid 19 pandemisi sonrası influenza ve pnömokok aşılara karşı görüşlerinin değişip değişmediği sorgulandı. Son olarak aşılamaı tamamlayan hastalarda aşılamaıma etkili olan faktörler araştırıldı.

3.3. İstatistiksel analiz yöntemi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. En uygun kesim noktası (cut-off point) ROC eğrisi analizine dayalı seçildi. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bu tez çalışması "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies" kılavuzuna uygun olarak yazılmıştır ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır

4. BULGULAR

10.10.2022 ile 10.04.2023 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu, İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran ve İç Hastalıkları Servisinde yatan T1DM ve T2DM tanılı toplam 544 hasta sorgulandı. Sorguladığımız 20 hasta çalışma sorularına açıklayıcı cevap veremediği ve 9 hasta çalışmaya katılmayı reddettiği için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 515 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 12 verildi.

Değişkenler	n=515
Yaş n,(%)	59,3±11,9 (26-90)
Cinsiyet n,(%)	
Kadın	317 (62)
Erkek	198 (38)
Medeni durum n,(%)	
Aile ile yaşayanlar	402 (78)
Tek yaşayanlar	113 (22)
Eğitim durumu n,(%)	
Yok	77 (15)
İlk	169 (33)
Orta	122 (24)
Lise	87 (17)
Üniversite	60 (11)
Diyabet süresi (yıl; Ort.±SD Min-Maks) (Median)	11,8±6,3 (5-50)
Diyabet tipi n,(%)	
Tip1 diyabetes mellitus	36 (7)
Tip2 diyabetes mellitus	479 (93)
Eşlik eden hastalıklar n,(%)	404 (78)
Hipertansiyon	386 (75)
Koroner arter hastalığı	177 (34)
Kronik böbrek hastalığı	85 (16)
Kronik pulmoner hastalıklar (Astım-KOAH vb)	85 (16)
Serebrovasküler hastalık	12 (2)
Covid enfeksiyonu geçiren hastalar n,(%)	164 (32)
Covid aşısı uygulanan hastalar n,(%)	449 (87)

Tablo-12 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyonu olan 164 hastanın 112 (%28)'sinde hastalık hafif semptomlarla seyrettiği ve hastane yatışı gerektirmez iken 53(10)'ü daha ağır seyir gösterip hastanede yatırılarak tedavi edilmiştir

Katılımcıların Covid 19 enfeksiyonu ve bu hastalığın aşı ile önlenabilirliği konusundaki bilgileri sorgulandığında; katılımcıların 295'i (%57) Covid 19'un bir "bulaşıcı" (enfeksiyon) hastalık olduğu, 309'u (%60) Covid 19 virüsünün solunum yolu ile bulaştığı ve 449'u (%87) Covid 19 enfeksiyonundan aşı ile korunulabileceği bilgisine sahip idi.

4.1. İnfluenza aşılama

Covid öncesi influenza aşısı hakkında bilgisi var olan 164 hastanın %87'si (143 kişi) aşılanmıştır. Bilgisi olup fakat aşılanmamış 21 hastada en önemli neden aşılanmanın önemsenmemesi idi (Tablo 13)

Covid 19 enfeksiyonu sürecinde aşılanma bilgisi olan 277 hastanın 76 %'sı aşılanmıştır. Bilgisi olan ancak aşılanmayan 64 hastada aşı yaptırmamanın en önemli nedeni aşıya bağlı yan etkilerden korkmalarıydı.

Değişkenler	İnfluenza aşılama		
	Covid 19 öncesi	Covid 19 sürecinde	p değeri
Aşılanma n, (%)	143 (27.7)	210 (40.7)	<0.001
İnfluenza aşılama hakkında bilgisinin varlığı n, (%)			
Var	164 (32)	277 (54)	<0.001
Yok	351 (68)	238 (46)	
Aşılanma gerekliliği bilgisinin ilk kaynağı n, (%)			0.01
Sağlık çalışanlar	124 (76)	204 (74)	
Yakın çevre	25 (15)	41 (15)	
Media (sosyal media, TV vs)	15 (9)	32 (11)	
Aşılanma bilgisi olup aşılanmama sebepleri n, (%)			<0.001
Koruyuculuğuna inanmamak	2 (1.2)	15 (5.4)	
Aşılanmayı önemsememek	10 (6)	5 (1.8)	
Yan etkilerinden çekinmek	5 (3)	39 (14)	
Aşı karışıklığı	4 (2.4)	6 (2.1)	
Aşıya ulaşamamak	0	2 (0.7)	

Tablo-13 İnfluenza aşılama oranları ve hastaların aşılanma hakkında bilgiler

İnfluenza aşılama gerekliliği bilgilerinin birincil kaynağı olarak sağlık çalışanları en yüksek oranda işaretlendi.

Pandemi sürecinde diyabetik hastalarda influenza aşılama farkındalığı %32'den %54'e yükselmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Daha

önce aşılanma hakkında bilgisi olmayan 113 (%22) hastanın pandemi sürecinde influenza aşılanma gerekliliği hakkında bilgilendiği saptandı.

İnfluenza aşılanma oranı ise %28'den %41'e yükselmişti ve iki yıl arasında aşılanma açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Değişkenler	Covid 19 öncesi influenza aşılanması		
	Aşılanan (n=143)	Aşılanmayan (n=372)	p-değeri
Yaş, yıl; mean±SS	70.4±9.9	55.03± 9.5	<0,001
Cinsiyet n, (%)			
Erkek	67 (47)	131 (36)	0.015
Kadın	76 (53)	241 (64)	
Medeni durum n, (%)			
Ailesi ile yaşayanlar	87(61)	315 (85)	<0,001
Tek başına yaşayanlar	56 (39)	57 (15)	
Eğitim n, (%)			
Yok	23 (16)	54 (15)	<0,001
İlk	54 (38)	115 (31)	
Orta	53 (37)	69 (18)	
Lise	6 (4)	81 (22)	
Üniversite	7 (5)	53 (14)	
DM süresi yıl; mean±SS	14.7±8.2	10.4 ±5.3	<0,001
Diyabet tipi n,(%)			
Tip 1 DM	0	36 (10)	<0,001
Tip 2 DM	143(100)	336 (90)	
Eşlik eden hastalıklar n, (%)			
Hipertansiyon	130 (91)	256 (69)	<0,001
Koroner arter hastalığı	92 (64)	85 (23)	<0,001
Kronik böbrek hastalığı	10 (7)	2 (0.5)	<0,001
Kronik pulmoner hastalıklar(Astım-KOAH vb)	45 (32)	40 (11)	<0,001
Serebrovasküler hastalık	45 (32)	40 (11)	<0,001
Covid enfeksiyonu geçirme n,(%)	-	-	-
Covid 19 aşısı uygulanma n,(%)	-	-	-
Covid 19 aşısı ile korunma bilgisinin varlığı n,(%)	-	-	-
Covid 19 öncesi pnömokok aşılanma n,(%)	59 (41)	0	<0,001
Covid 19 öncesi influenza aşılanma n,(%)	-	-	-

Tablo-14 Covid 19 pandemisi öncesi aşılanma ile ilişkili faktörler

Değişkenler	Covid 19 sürecinde influenza aşılama		
	Aşılanan (n=143)	Aşılanmayan (n=372)	p-değeri
Yaş, yıl; mean±SS	67.5±10.1	53.7±9.5	<0,001
Cinsiyet n, (%)			
Erkek	86 (41)	112 (37)	0.332
Kadın	124 (59)	193 (63)	
Medeni durum n, (%)			
Ailesi ile yaşayanlar	143 (68)	259 (85)	<0,001
Tek başına yaşayanlar	67 (32)	46 (15)	
Eğitim n, (%)			
Yok	38 (18)	39 (13)	<0,001
İlk	78 (37)	91 (30)	
Orta	68 (32)	54 (18)	
Lise	16 (8)	71 (23)	
Üniversite	10 (5)	50 (16)	
DM süresi yıl; mean±SS	14±8.1	9.9±4.4	<0,001
Dişabet tipi n,(%)			
Tip 1 DM	0	36(12)	<0,001
Tip 2 DM	210 (100)	269 (88)	
Eşlik eden hastalıklar n, (%)			
Hipertansiyon	189 (90)	197 (64)	<0,001
Koroner arter hastalığı	132 (63)	45 (13)	<0,001
Kronik böbrek hastalığı	11 (5)	1(0.3)	<0,001
Kronik pulmoner hastalıklar(Astım-KOAH vb)	65 (31)	20 (6)	<0,001
Serebrovasküler hastalık	68 (32)	17 (5)	<0,001
Covid enfeksiyonu geçirme n,(%)	92 (44)	72 (24)	<0,001
Covid 19 aşısı uygulanma n,(%)	208 (99)	242 (79)	<0,001
Covid 19 aşı ile korunma bilgisinin varlığı n,(%)	205(98)	244 (80)	<0,001
Covid 19 öncesi pnömokok aşılama n,(%)	59 (28)	0	<0,001
Covid 19 öncesi influenza aşılama n,(%)	139 (97)	4(3)	<0,001

Tablo-15 Covid 19 pandemisi sürecinde aşılama ile ilişkili faktörler

Covid 19 pandemisi öncesi ve pandemi sürecinde influenza aşısı olan hastaların yaşı daha büyük ve dişabet süreleri daha uzun idi. Ailesiyle yaşayan ve eğitim düzeyi daha düşük dişabetiklerin aşılama oranları daha yüksek saptandı. Hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kronik pulmoner hastalık (KPH (astım, KOAH vb)) tanıları olan hastaların bu tanıları

olmayanlara göre aşılama oranları istatistiksel olarak daha yüksek idi. Erkek cinsiyette aşılama oranları daha yüksek saptandı

Covid sürecinde de benzer şekilde yaş ortalaması daha yüksek ve diyabet yaşı daha uzun hastalarda aşılama oranları istatistiksel olarak daha yüksek saptandı

Ailesiyle yaşayan diyabetiklerde aşılamanın daha yüksek oranda olduğu görüldü. Aşılama oranları her iki cinsiyette eşit olarak saptandı. Pandemi sürecinde influenzaya karşı aşılanan katılımcıların %64'ü bir önceki grip mevsiminde influenza aşısı yaptırdığı ve tamamının da pnömokok aşısı yaptırdığı görüldü

Pandemi öncesi ve pandemi sürecinde T1DM tanısı olan hiçbir hasta grip aşısı yaptırmamıştı. Her iki çalışma döneminde de diyabetiklerin eğitim düzeyi arttıkça aşılama oranlarının azaldığı görüldü. Eğitim düzeyi yüksek olan hastaların demografik özelliklerine bakıldığında; yaş ortalaması, çalışma hastalarının yaş ortalamasına göre daha düşük olup (üniversite mezunları 48 ± 10 yıl; lise mezunları 51 ± 8 yıl) önemli bir kısmı T1DM (üniversite mezunlarından 16 hasta; lise mezunlarından 14 hasta; orta okul mezunlarından 4 hasta, ilk okul mezunlarından 2 hasta ve okur yazar olmayanlardan 0 hasta) tanısına sahip idi

4.1. Pnömokok aşılama

Covid 19 pandemisi başlangıcına kadar olan beş yıl içinde 59 (%11.4) hasta pnömokoka karşı aşılanmıştı. Bu 59 hastadan 20'sinin (%4.2) 2019 yılında aşılandığı görüldü. Aşılanan hastaların tümü 65 yaş üstü olup pnömokok aşılama programını tamamlamıştı (Tablo 16).

Pandemi sürecinde pnömokok aşılama gerekliliği konusunda bilgisi olan 145 hastanın 95'inin (%65.5) aşılandığı görüldü. Bilgisi olan ancak aşılanmayan hastaların aşı yaptırmamasının en önemli nedeninin aşıya bağlı yan etkilerden korkmaları olduğu görüldü.

Pnömokok aşılama gerekliliği konusunda bilginin ilk kaynağının sağlık çalışanları olduğu görüldü. Diyabetiklerin pnömokok aşısı hakkındaki bilgisi %15' den %28'e yükselmiş olup istatistiksel anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Yıl bazında

bakıldığında pnömokok aşılama oranı pandemi öncesine göre pandemi sonrası 1.9 katına yükselmişti (%4.2'den %7.9'a).

Değişkenler	Pnömokok aşılama		p değeri
	Covid 19 öncesi	Covid 19 sürecinde	
Aşılama n, (%)			
Toplam aşılanmış hastalar	59 (11.4)	95 (18.4)	<0.001
Sadece 2019 yılında aşılananlar*	20 (4.2)	-	
Sadece 2021 yılında aşılananlar**	-	36 (7.9)	
Pnömokokal aşılama hakkında bilgisinin varlığı n, (%)			
Var	77 (15)	145 (28)	<0.001
Yok	438 (85)	370 (72)	
Aşılama gerekliliği bilgisinin ilk kaynağı n,(%) ***			
Sağlık çalışanlar	61 (79)	106 (73)	<0.001
Yakın çevre	9 (12)	16 (3)	
Media (sosyal media, TV vs)	7 (9)	23 (4)	
Aşılama bilgisi olup aşılanmama sebepleri n,(%) ***			
Koruyuculuğuna inanmamak	3 (3.9)	10 (6.9)	<0.001
Aşılanmayı önemsememek	6 (7.8)	5(3.4)	
Yan etkilerinden çekinmek	5 (6.5)	29 (20)	
Aşı karşıtlığı	4 (5.2)	4 (2.7)	
Aşıya ulaşamamak	0	2 (1.4)	

*476 hasta üzerinden oran verildi (39 hasta 2019 yıl öncesi aşılanmıştı)

**456 hasta üzerinden oran verildi (59 hasta önceki yıllarda aşılanmıştı);

*** Hesaplamalar bilgisi olan hastalar üzerinden yapılmıştır.

Tablo-16 Pnömokok aşılama oranları ve aşılama hakkında bilgiler

Covid 19 enfeksiyonuna karşı aşılama sürecinin diyabet hastalarının influenza ve/veya pnömokok aşısına bakış açılarını nasıl değiştirdiğini sorguladığımızda; influenza ve/veya pnömokok aşılama gerekliliği bilgisi olmayan toplam 236 (%46) katılımcı sorumuza cevap veremedi. Kalan 279 katılımcının 183'nün (%66) aşılanmayı hem pandemi öncesi hem de pandemi sonrası olumlu karşıladığı; 45'nin (%16) aşılanmaya olumsuz baktığı; 31'nin (%11) bakış açısı pandemi öncesi olumsuz iken pandemi sürecinde olumlu olarak değiştiği; 20'sinin (%7) ise genel olarak aşılanmaya olumlu karşılarken pandemi sürecinde olumsuz olarak fikirlerinin değiştiği öğrenildi.

Influenza ve pnömokok aşılama bilgisi olması durumunda aşılanmayan hastaların %78'i koruyucu aşılarını yaptıрма niyetine sahip olduğu bildirmiştir.

Değişkenler	Covid 19 öncesi pnömokok aşılama		
	Aşılanan (n=59)	Aşılanmayan (n=456)	p-değeri
Yaş, yıl; mean±SS	70.6±5.1	56.9±10.3	<0,001
Cinsiyet n, (%)			
Erkek	21(36)	177 (39)	0.672
Kadın	38 (65)	279 (61)	
Medeni durum n, (%)			
Ailesi ile yaşayanlar	36(61)	379 (83)	0.050
Tek başına yaşayanlar	23 (39)	77 (17)	
Eğitim n, (%)			
Yok	9 (15)	68 (15)	<0,001
İlk	12 (20)	157 (34)	
Orta	37 (63)	85 (19)	
Lise	0 (0)	87 (19)	
Üniversite	1 (2)	59 (13)	
DM süresi yıl; mean±SS	17.8±7.6	10.8±5.9	<0,001
Diyabet tipi n,(%)			
Tip 1 DM	0	36(8)	0.025
Tip 2 DM	59 (100)	420 (92)	
Eşlik eden hastalıklar n, (%)			
Hipertansiyon	57 (97)	329 (72)	<0,001
Koroner arter hastalığı	50 (85)	127 (28)	<0,001
Kronik böbrek hastalığı	6 (10)	6 (1)	<0,001
Kronik pulmoner hastalıklar(Astım-KOAH vb)	28 (47)	57 (12)	<0,001
Serebrovasküler hastalık	30 (51)	55 (12)	<0,001
Covid enfeksiyonu geçirme n,(%)	-	-	-
Covid 19 aşısı uygulanma n,(%)	-	-	-
Covid 19 aşı ile korunma bilgisinin varlığı n,(%)	-	-	-
Covid 19 öncesi pnömokok aşılama n,(%)	-	-	-
Covid 19 öncesi influenza aşılama n,(%)	59 (100)	84 (18)	<0,001

Tablo-17 Covid 19 öncesi pnömokok aşılama ile ilişkili faktörler

Covid 19 pandemisi öncesi ve pandemi sürecinde pnömokoka karşı aşılanan hastaların yaşı daha büyük ve diyabet süreleri daha uzun idi. Ailesi ile yaşayanlar ve eğitim düzeyi daha düşük diyabetiklerin aşılama oranları daha yüksek saptandı. HT, KAH, KBH ve KPH tanıları olan hastaların bu tanıları olmayanlara göre aşılama

oranları istatistiksel olarak daha yüksek idi. Aşılanma oranları cinsiyete göre farklılık göstermedi.

Pandemi sürecinde pnömokoka karşı aşılanan katılımcıların %97'sinin pandemi sürecinde influenza aşısı da yaptırdığı saptandı.

Değişkenler	Covid 19 sürecinde pnömokok aşılanması		
	Aşılanan (n=95)	Aşılanmayan (n=420)	p-değeri
Yaş, yıl; mean±SS	73.6±7.6	56±10.1	<0,001
Cinsiyet n, (%)			
Erkek	33 (35)	165 (39)	0.410
Kadın	62 (65)	255 (61)	
Medeni durum n, (%)			
Ailesi ile yaşayanlar	54 (57)	348 (85)	<0,001
Tek başına yaşayanlar	41 (43)	72 (15)	
Eğitim n, (%)			
Yok	16 (17)	61 (14)	<0,001
İlk	24 (25)	145 (35)	
Orta	49 (52)	73 (17)	
Lise	3 (3)	84 (20)	
Üniversite	3 (3)	57 (14)	
DM süresi yıl; mean±SS	15.7±7.5	10.6±5.9	<0,001
Diyabet tipi n,(%)			
Tip 1 DM	0	36 (8)	0.003
Tip 2 DM	95 (100)	384 (92)	
Eşlik eden hastalıklar n, (%)			
Hipertansiyon	57 (97)	329 (72)	<0,001
Koroner arter hastalığı	50 (85)	127 (28)	<0,001
Kronik böbrek hastalığı	6 (10)	6 (1)	<0,001
Kronik pulmoner hastalıklar(Astım-KOAH vb)	28 (47)	57 (12)	<0,001
Serebrovasküler hastalık	30 (51)	55 (12)	<0,001
Covid enfeksiyonu geçirme n,(%)	54 (57)	110 (26)	<0,001
Covid 19 aşısı uygulanma n,(%)	95 (100)	355 (85)	<0,001
Covid 19 aşı ile korunma bilgisinin varlığı n,(%)	95 (100)	354 (84)	<0,001
Covid 19 öncesi pnömokok aşılanma n,(%)	92 (97)	118 (28)	<0,001
Covid 19 öncesi influenza aşılanma n,(%)	76 (80)	67(16)	<0,001

Tablo-18 Covid 19 sürecinde pnömokok aşılanması ile ilişkili faktörler

5. TARTIŞMA

Pnömonokok ve influenza enfeksiyonlarına karşı aşılama, diyabetik bireylerin primer sağlık bakımları arasındadır. Covid 19 pandemisinin insan sağlığı üzerindeki ürkütücü etkilerinin yanı sıra çalışmamızda diyabetli hastalarda sağlığı koruyucu davranışların gelişimini teşvik etmiştir. Bizim çalışmamızda pandeminin influenza ve pnömonokok aşılama oranlarına olumlu etkisi olduğunu saptadık. Pandemi sürecinde influenza ve pnömonokok enfeksiyonuna karşı aşılama oranları anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi.

Çalışmamız Türkiye’de Covid 19 pandemisi öncesi ve sonrasını kıyaslayarak pnömonokok ve influenza aşılama üzerine pandeminin etkisini araştıran ilk çalışmadır. Literatür tarandığında konu ile ilgili mevcut yayınlarda Covid 19 pandemisi öncesi ve pandemi sırasında aşı oranlarıyla beraber toplumdaki farklı gruplarda **aşılammaya karşı tutumları** belirlenmiştir

Katılımcıların aşılammaya karşı tutumunun değerlendirildiği çalışmalar sağlık çalışanı olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta tablo olarak gösterilmiştir. (Tablo 19 ve 20). Bu çalışmalar üzerine Kong ve ark. yaptığı meta-analizde Covid-19 pandemisinin dünya çapında influenza aşılmasına olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (133).

Araştırmacı	Ülke - Yıl	2019/2020 Grip aşısı yaptıranlar	2020/21 yaptırma niyetinde olanlar
Jiang ve ark. (134)	Çin-2020	15.9%	62.5%
Domnich ve ark. (135)	İtalya-2020	27.4%	44.0%
Gatwood ve ark. (136)	ABD-2020	36.4%	49.3%
Sturm ve ark. (137)	ABD-2021	53.0%	60.6%
Gerussi ve ark. (138)	İtalya-2021	26.2%	45.4%
Kopsidas ve ark.(139)	Yunanistan 2021	33.0%	52.8%

Tablo 19. Grip aşılmasına karşı insanların tutumu

Araştırmacı	Ülke - Yıl	2019/2020 Grip aşısı yaptıranlar	2020/21 yaptırma niyetinde olanlar
Bachtiger ve ark. (140)	İngiltere-2020	71.3%	82.1%
Wang ve ark. (141)	Çin-2020	48.1%	68.9%
Raftopoulos ve ark. (142)	Yunanistan 2021	42.2%	52.7%
Maltezou ve ark. (143)	Yunanistan 2021	54%	65%
Grochowska ve ark. (144)	Polonya-2021	32.9%	61.6%
Di Gennaro ve ark. (145)	İtalya – 2021	47.0%	89.1%
Di Giuseppe ve ark. (146)	İtalya - 2021	40.8%	68.0%
Gagneux-Brunon ve ark.(147)	France - 2020	57.3%	54.5%
Cuschieri ve ark. (148)	Malta - 2021	47.5%	44.7%

Tablo 20. Grip aşılmasına karşı sağlık çalışanlarının tutumu

İtalyada Domnich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma hastaların influenza aşısına karşı tutumları değerlendirmiştir (135). Katılımcıların %23.6'sı *“kesinlikle niyetim yok”* yanıtını vermiş ve bunun için farklı nedenler sunmuşlardır. %20,3'ü *“grip aşılarının yalnızca ilaç şirketlerine kâr sağlamak için yapıldığını”* düşünmekteyken %17,7'si *“grip aşılarının işe yaramadığını”* savunmuşlardı. %9.1 katılımcı *“grip aşısı oldum ama yine de ateşim/soğuk algınlığım çıktı”* demiştir. %8,9'u *“iğneden korktuğu”*, %8,2'si ise *“doktorunun aşı yaptırmasını önermediği için”* aşı yaptırmamıştı.

Pandeminin ortaya çıktığı Çin'de, gribin en yoğun olduğu 2020 yılında Jiang ve ark. gerçekleştirdiği bir araştırmada 4822 katılımcının influenza hakkındaki bilgisi ve aşı yaptırmaya karşı tutumları online anket ile sorgulandı (134). Katılımcıların bir önceki yıl influenza aşılama oranı %15,9 iken %62,5'e yükselmişti. Bununla birlikte eğer klinisyenler aşıyı tavsiye ederse, bu oran %85,8'e çıkabileceği tahmin edildi.

2021 yılında Polonya'da doktorlar, hemşireler, diyetisyenler, fizyoterapistler ve tıp öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada ise bir önceki yıla göre aşılarmaya karşı farkındalığın %32.9'dan %61.6'ya yükseldiği gösterilmiştir (144).

Sağlık çalışanları arasında diğer bir çalışma ise Fransa'da yapılmıştır. 2020 yılında yapılan bu çalışmada ilginç bir şekilde grip aşısına karşı olumlu tutumun az da olsa azaldığı saptanmıştır. Öyle ki katılımcıların %57,3'ü bir önceki mevsimde

aşılanmışken, bu yıl aşılınmayı düşünmüyordu. Ülkemizin çeşitli bölgelerinde ve keza yurtdışında yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda influenza ve pnömokok aşılama oranları değişkenlik göstermektedir (Tablo 21). Pandemi öncesi yapılan bu çalışmalarda yıllar içinde influenza ve pnömokok aşılama sıklığında hafif bir artış eğilimi görülmektedir.

		İnfluenza	Pnömokok
TÜRKİYE	Apaydın ve ark (149)	%10,1	%5
	Arslan ve ark (150)	%14,6	%3,8
	Yeşilova ve ark (6)	%26	%10,8
	Özışık ve ark (151)	%29,7	%17,2
	Işık ve ark (55).	%34,1	%9,9
YURTDIŞI	Fernandez (152)	%55	%18
	Thewjitcharoen (153)	-	%32
	Clancy ve ark (154)	%64,5	%22

Tablo-21 Diyabetik hastalarda çalışmalar ve aşılama oranları

Ülkemizde ve dünya genelinde, Covid 19 pandemisi sürecinde diyabetik hastalarda influenza ve pnömokok aşılama ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. 2021 yılında yayınlanmış ve kardiyometabolik hastalar üzere yapılan çalışmada influenza ve pnömokok enfeksiyona karşı aşılama oranları sırasıyla %46,5 ve %24,6 olarak saptanmış. Aynı çalışmada sadece diyabetiklerde influenza ve pnömokoka karşı aşılama oranları sırasıyla %51 ve %27 olarak belirlenmiştir (155).

Türkiye'de diyabet dahil kronik hastalığı olan hastaların %42.5'inde koruyucu influenza ve/veya pnömokok aşısı yapıldığı görüldü. COVID-19 pandemisi ile birlikte bu hastaların %74,7'sinin koruyucu aşılarını düzenli olarak yaptırma niyetinin olduğu bildirildi. Böylece influenza ve/veya pnömokok aşısı yaptırmak isteyen bu riskli hasta grubunda aşılama fikrinin oluşmasında pandemi ve COVID-19 aşılama süreçlerinin %57,9 oranında etkili olduğu saptandı (156).

Bizim çalışmamızda Covid 19 pandemisi sürecinde influenza ve pnömokok enfeksiyonuna karşı aşılama oranlarının sırasıyla %27,7'den %40,7 ve %11,4'ten

%18.4'a arttığı görüldü. DSÖ'nün influenza ve pnömokok aşısı için belirlediği hedeflere ulaşılmasa da ülkemizde Covid 19 pandemi sürecinde diyabetlilerde bağışıklama sürecinin tatmin edici bir düzende yürütüldüğü gözlemlendi. Çalışmamızda aşı bilincinin gelişmesinde en önemli rolü hekimlerin oynadığı gösterildi. Ancak Covid 19 salgının kontrol altına alınmasında aşılamanın önemi ortaya konulmasına rağmen diyabetik hastalarda influenza (%54) ve pnömokok (%28) aşısı hakkında bilgi seviyesi yetersiz düzeyde saptandı. Covid 19 pandemi sürecinde influenza ve pnömokok aşılama bilgisinin olmasına karşın aşılamanmayan hastaların %78'i koruyucu aşılarını yaptırmaya niyetine sahip olduğunu bildirmiştir. Böylece aşı konusunda yapılan bilgilendirmelerin hastalarımızda aşılama bilincini geliştiren en önemli faktör olduğu görülmektedir.

Benzer şekilde çalışmada Satman ve ark., hekimlere verilen eğitimden bir yıl sonra aşılama oranlarının influenza için %63,3'e ve pnömokok için %40,7'ye yükseldiğini ortaya koymuştur (5). Eğitim öncesi ve sonrası değerlendirilerek yapılan bir diğer çalışma Denizli'de Serhat Ünal tarafından yapılmıştır (157). Çalışmanın asıl amacı eğitim verilerek 65 yaş üstü erişkinlerde pnömokok aşılama oranını 6 ay içinde %60 hedefine çıkarmaktı. Başlangıçta son 5 yıl içinde pnömokok aşısı yaptıranlar çalışma popülasyonunun sadece %11.6'sıydı. Eğitim verilerek aşılama oranı 6 ayın sonunda %45.5'e kadar yükseltilmişti fakat %60 hedefine ulaşamadığı için çalışma 2 ay daha uzatılmış ve 8 ayın sonunda aşılama oranı %59.5'a çıkmıştır. Bu çalışmalar aşılama ile ilgili bilgilendirmelerin büyük öneme sahip olduğunu göstermektedir

Aşılamanın önündeki en önemli engel eğitim yetersizliği olmakla birlikte ülkemizde aşı karşıtı olan insan sayısı da azımsanamayacak seviyededir. Uzun ve ark., çalışması influenza aşısının erişkin aşıları arasında en yüksek etkinliğe sahip olmasına rağmen, katılımcıların sadece %24'ünün bu aşığı yaptırdığını, %66'sının ise aşı hakkında bilgisi olmasına rağmen yaptırmadığını ortaya koymuştur (158).

Toplumumuzda aşının koruyuculuğuna karşı inancı olsada hastalığı önemseyen bir grup da vardır. Gümüşer tez çalışmada (159); katılımcıların influenza aşısına karşı tutumunu değerlendirmiş, katılımcıların %93,7'nin aşının koruyuculuğuna inandığını fakat sadece %22,6'sının bu aşığı yaptırdığını, %73'nün ise influenza aşının koruyuculuğuna inanmasına rağmen yaptırmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda Covid 19 pandemisi öncesi aşı olmamanın önemli nedenlerinden birinin aşılarmayı önemsememek olduğu görölür iken, pandemi sürecinde aşının yan etkilerinden çekinmek aşı olmamanın temel nedeni olarak öne çıktı. Covid 19 öncesi ve sonrası aşılarmada etkili olan faktörlerin arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Literatür verileriyle uyumlu olarak ileri yaş, komorbitelerin varlığı, uzun diyabet yaşı ve önceki influenza ve/veya pnömokok aşılarm her iki çalışma döneminde aşılarmayı artıran faktörlerin arasında idi.

Kısıtlamalar: Ülkemizde pandemi sürecinde öncelikli grupların (yaşlı ve belirli hastalıkları olan hasta grupları) sırayla aşılarması planlandığından yaş grupları arasında dağılımı etkilenmiş olabilir. Pandemi sürecinde aşılarm temin edilmesi ile ilgili zorluklar nedeniyle aşılarm oranları daha düşük seviyede kalmıştır. Pnömokok enfeksiyonuna karşı aşılarmayı etkileyen faktörleri incelerken aşılarmayı tamamlamış hastaların dahil edilmesi bir yanlılık oluşturmaktadır

6.SONUÇLAR

Covid 19 pandemisi sürecinde diyabetik hastalarda influenza ve pnömokok aşılarm oranları ve aşılarm bilincinde artış olduğu görölldü. Ancak bu oranlar halen DSÖ'nün hedeflediği oranların altında seyretmekte olup ülkemizde aşı farkındalığını geliştirmeye yönelik planlamalara ihtiyaç vardır

7. KAYNAKLAR

1. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. Şubat 2003;26(2):510-3.
2. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, vd. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis*. 01 Ağustos 2005;41(3):281-8.
3. TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022.
4. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. Ocak 2019;42(Suppl 1):S34-45.
5. Satman I, Akalin S, Cakir B, Altinel S, The diaVAX Study Group. The effect of physicians' awareness on influenza and pneumococcal vaccination rates and correlates of vaccination in patients with diabetes in Turkey: An epidemiological Study "diaVAX". *Hum Vaccines Immunother*. 01 Aralık 2013;9(12):2618-26.
6. Yeşilova AM, Özsoy N, Adaş M, Bilge M. Evaluation of Influenza, Pneumococcus, Zoster, Measles, Diphtheria, and Pertussis Vaccination Rates in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus; a Single-Center Experience from Turkey. *Turk J Endocrinol Metab*. 2021;25(1):68-77.
7. Hacımustafaoğlu M. Enfeksiyon Hastalıkları Pratiğinde Salgın Tanımlanması. *J Pediatr Infect*. 29 Aralık 2018;12(4):172-3.
8. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*. Kasım 2020;85:104502.
9. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66:193-292.
10. 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.
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, vd. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. Şubat 2020;395(10224):565-74.
12. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. Nisan 2020;42(1):3-11.
13. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji and Epidemiology. *J Tepecik Educ Res Hosp* [İnternet]. 2020 [a.yer 02 Nisan 2023]; Erişim adresi: <https://www.journalagent.com/z4/vi.asp?pdire=terh&plng=tur&un=TERH-34392&look4=>
14. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, vd. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 15 Mayıs 2003;348(20):1953-66.

15. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, vd. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Lond Engl*. 26 Temmuz 2003;362(9380):263-70.
16. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, vd. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 15 Mayıs 2003;348(20):1967-76.
17. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, vd. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. Temmuz 2013;87(14):7790-2.
18. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 08 Kasım 2012;367(19):1814-20.
19. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. [a.yer 02 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>
20. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. [a.yer 02 Nisan 2023]. Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
21. Novel Coronavirus – China [Internet]. [a.yer 03 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>
22. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, vd. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Wkly*. 24 Ocak 2020;2(4):61-2.
23. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, vd. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 Şubat 2020;382(8):727-33.
24. Song LG, Xie QX, Lao HL, Lv ZY. Human coronaviruses and therapeutic drug discovery. *Infect Dis Poverty*. 16 Mart 2021;10:28.
25. Bouvier M, Chen W, Arnold JC, Fairchok MP, Danaher PJ, Lalani T, vd. Species-specific clinical characteristics of human coronavirus infection among otherwise healthy adolescents and adults. *Influenza Other Respir Viruses*. Mart 2018;12(2):299-303.
26. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, vd. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(1):56-65.
27. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, vd. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Haziran 2020;201(11):1372-9.
28. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 24 Nisan 2020;9(4):1225.
29. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, vd. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 Mart 2020;382(13):1199-207.

30. Akboğa ÖŞ. Yeni Tip Koronavirüs (COVID-19) Salgını. Ordu Üniversitesi Hemşire Çalışmaları Derg. 30 Eylül 2020;3(2):153-62.
31. Seyahat Sağlığı - KoronaVirus [İnternet]. [a.yer 03 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/koronavirus>
32. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
33. us C, Federation ID. Facts & figures | World Diabetes Day [İnternet]. [a.yer 03 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://worlddiabetesday.org/about/facts-figures/>
34. Shah BR, Hux JE. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. Diabetes Care. 01 Şubat 2003;26(2):510-3.
35. Wukich DK, McMillen RL, Lowery NJ, Frykberg RG. Surgical Site Infections After Foot and Ankle Surgery. Diabetes Care. 01 Ekim 2011;34(10):2211-3.
36. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. N Engl J Med. 03 Mart 2011;364(9):829-41.
37. Martinez PJ, Mathews C, Actor JK, Hwang SA, Brown EL, De Santiago HK, vd. Impaired CD4+ and T-helper 17 cell memory response to Streptococcus pneumoniae is associated with elevated glucose and percent glycated hemoglobin A1c in Mexican Americans with type 2 diabetes mellitus. Transl Res. Ocak 2014;163(1):53-63.
38. Knapp S. Diabetes and Infection: Is There a Link? - A Mini-Review. Gerontology. 2013;59(2):99-104.
39. İmamoğlu Ş, Datman İ, Salman S, Akalın S, Yılmaz C. Geçmişten geleceğe diabetes mellitus. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2015.
40. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(7):27.
41. Nolan CM, Bagdade JD. Further Characterization of the Impaired Bactericidal Function of Granulocytes in Patients with Poorly Controlled Diabetes. 1978;2(9).
42. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RME, Levi M, Meijers JCM, Serlie MJ, vd. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. Blood. 01 Temmuz 2008;112(1):82-9.
43. Stegenga ME, Crabben SN van der, Dessing MC, Pater JM, van den Pangaart PS, de Vos AF, vd. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. Diabet Med. Şubat 2008;25(2):157-64.
44. Hand WL, Hand DL, Vasquez Y. Increased polymorphonuclear leukocyte respiratory burst function in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. Nisan 2007;76(1):44-50.
45. Berrou J, Fougeray S, Venot M, Chardiny V, Gautier JF, Dulphy N, vd. Natural Killer Cell Function, an Important Target for Infection and Tumor Protection, Is Impaired in Type 2 Diabetes. Ahlenstiel G, editör. PLoS ONE. 25 Nisan 2013;8(4):e62418.
46. Katz S, Klein B, Elian I, Fishman P, Djaldetti M. Phagocytotic activity of monocytes from diabetic patients. Diabetes Care. 1983;6(5):479-82.

47. Bartelink ML, Hoek L, Freriks JP, Rutten GEHM. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract*. Nisan 1998;40(1):15-9.
48. EKMUD Rehberleri - EKMUD [İnternet]. [a.yer 14 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.ekmud.org.tr/rehberler/1-ekmud-rehberleri>
49. Sessa A, Rossi A, Cricelli I. Adult immunization schedule. The general practitioner's perspective and new tools for a better practice.
50. Husein N, Chetty A. Influenza, Pneumococcal, Hepatitis B and Herpes Zoster Vaccinations. *Can J Diabetes*. Nisan 2018;42:S142-4.
51. Diabetes Australia | Support for people living with diabetes [İnternet]. 2021 [a.yer 06 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.diabetesaustralia.com.au/>
52. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [İnternet]. [a.yer 06 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar>
53. Türkiye Diyabet Vakfı - Ana Sayfa [İnternet]. [a.yer 06 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.turkdiab.org/index.asp>
54. Vaccination of Adults with Diabetes | CDC [İnternet]. [a.yer 06 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html>
55. Sözen M, Karatoprak AP, Demirhan Y, Nasırlı GÇ, Selek A, Gezer E, vd. Awareness of influenza and pneumococcal vaccines in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord*. 07 Mayıs 2021;20(1):757-63.
56. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, vd. Influenza. *Nat Rev Dis Primer*. 28 Haziran 2018;4(1):3.
57. Kaygusuz S, Gül S. GRİP VE AŞI. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 31 Aralık 2018;329-44.
58. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases - 9th Edition [İnternet]. [a.yer 05 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.elsevier.com/books/mandell-douglas-and-bennetts-principles-and-practice-of-infectious-diseases/bennett/978-0-323-48255-4>
59. Hirsch A. *Handbook of Geographical and Historical Pathology*. New Sydenham Society; 1885. 704 s.
60. 1918 Pandemic (H1N1 virus) | Pandemic Influenza (Flu) | CDC [İnternet]. 2020 [a.yer 05 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-pandemic-h1n1.html>
61. Karki G. Influenza virus-Structure, Types, Nomenclature, Transmission, Pathogenesis, Diseases, Diagnosis and Treatment [İnternet]. Online Biology Notes. 2020 [a.yer 05 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.onlinebiologynotes.com/influenza-virus-structure-types-nomenclature-transmission-pathogenesis-diseases-diagnosis-and-treatment/>
62. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health*. Aralık 1997;87(12):1944-50.
63. Mikrobiyoloji Konu Kitabı [İnternet]. [a.yer 05 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.tuskitabevi.com/tus-mikrobiyoloji-konu-kitabi.aspx>

64. Kavet J. A perspective on the significance of pandemic influenza. *Am J Public Health*. Kasım 1977;67(11):1063-70.
65. Glezen WP, Keitel WA, Taber LH, Piedra PA, Clover RD, Couch RB. Age Distribution of Patients with Medically-Attended Illnesses Caused by Sequential Variants of Influenza A/H1N1: Comparison to Age-Specific Infection Rates, 1978–1989. *Am J Epidemiol*. 01 Şubat 1991;133(3):296-304.
66. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, vd. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 15 Aralık 2005;353(24):2559-67.
67. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, vd. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *JAMA*. 21 Nisan 2010;303(15):1517-25.
68. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, vd. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 01 Şubat 2011;52(3):301-12.
69. Summary of the 2010-2011 Influenza Season | CDC [Internet]. 2019 [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/pastseasons/1011season.htm>
70. Yan J, Grantham M, Pantelic J, Bueno de Mesquita PJ, Albert B, Liu F, vd. Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 Ocak 2018;115(5):1081-6.
71. Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular Entry of Seasonal Influenza–Attenuated Virus Aerosols and the Efficacy of N95 Respirators, Surgical Masks, and Eye Protection in Humans. *J Infect Dis*. 15 Temmuz 2011;204(2):193-9.
72. World Health Organization Writing Group, Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, vd. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis*. Ocak 2006;12(1):81-7.
73. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged Shedding of Amantadine-Resistant Influenza A Viruses by Immunodeficient Patients: Detection by Polymerase Chain Reaction-Restriction Analysis. *J Infect Dis*. 01 Kasım 1995;172(5):1352-5.
74. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, Rainer TH, Wong E, Choi KW, vd. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 15 Ağustos 2009;200(4):492-500.
75. Harrison’s principles of internal medicine. - NLM Catalog - NCBI [İnternet]. [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101643730>
76. Tihudum [İnternet]. [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: https://www.tihudum.org/Presentation/7551/diyabet_ve_asilanma
77. Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, Barnes MW, Liu C, Finland M. Asian influenza A in Boston, 1957-1958. I. Observations in thirty-two influenza-associated fatal cases. *AMA Arch Intern Med*. Nisan 1959;103(4):515-31.
78. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. 16 Ocak 2013;309(3):275-82.

79. Peltola VT, Murti KG, McCullers JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis.* 15 Temmuz 2005;192(2):249-57.
80. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med.* Haziran 1971;127(6):1037-41.
81. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 27 Kasım 2000;160(21):3243-7.
82. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ.* 25 Ekim 1997;315(7115):1060-4.
83. Information on Rapid Molecular Assays, RT-PCR, and other Molecular Assays for Diagnosis of Influenza Virus Infection | CDC [Internet]. 2019 [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>
84. Evaluation of 11 Commercially Available Rapid Influenza Diagnostic Tests — United States, 2011–2012 [Internet]. [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6143a3.htm>
85. Rapid Influenza Diagnostic Tests | CDC [Internet]. 2019 [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm
86. Landry ML, Cohen S, Ferguson D. Real-time PCR compared to Binax NOW and cytospin-immunofluorescence for detection of influenza in hospitalized patients. *J Clin Virol.* Ekim 2008;43(2):148-51.
87. Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol.* Aralık 1999;37(12):3971-4.
88. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, vd. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 Nisan 2009;48(8):1003-32.
89. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, vd. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 21 Ocak 2011;60(1):1-24.
90. Update: Influenza Activity --- United States, October 3--December 11, 2010 [Internet]. [a.yer 07 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5950a4.htm>
91. Information for Clinicians on Rapid Diagnostic Testing for Influenza | CDC [Internet]. 2021 [a.yer 07 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm>
92. Beigel JH, Bao Y, Beeler J, Manosuthi W, Slandzicki A, Dar SM, vd. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* Aralık 2017;17(12):1255-65.
93. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 07 Mart 2016;3:CD010406.

94. Grohskopf LA. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2019 [a.yer 07 Nisan 2023];68. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/rr/rr6803a1.htm>
95. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Cheng CKY, Fung ROP, Wai W, vd. Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 06 Ekim 2009;151(7):437-46.
96. Oktay. INFLUENZA AşILARI [Internet]. İstanbul Aile Hekimlięi Derneği | İSTAHED. 2022 [a.yer 05 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://istahed.org.tr/influenza-asilari/>
97. Acute Respiratory Infections in Under-fives: 15 Million Deaths a Year. *The Lancet*. 28 Eylül 1985;326(8457):699-701.
98. Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, Klug LA, Graber JM, Clarke MJ, vd. Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA*. 17 Ocak 1996;275(3):189-93.
99. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998;20(4):820-37.
100. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. *Am J Med*. 28 Haziran 1985;78(6B):32-7.
101. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, vd. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 01 Mart 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-72.
102. Lode HM. Managing community-acquired pneumonia: A European perspective. *Respir Med*. Eylül 2007;101(9):1864-73.
103. Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. Ekim 2012;18 Suppl 5:7-14.
104. 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.
105. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. Ocak 2015;34(1):19-31.
106. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, vd. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev*. Temmuz 2015;28(3):871-99.
107. Gazi Universitesi, Tıp Fakultesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara,Türkiye, Senol E, Azap A, Ankara Universitesi, Tıp Fakultesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Erbay A, Bozok Universitesi, Tıp Fakultesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye, 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. *Klinik DergisiKlinik J*. Nisan 2018;31(1):2-18.

108. Cillóniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal vaccination. *Curr Opin Infect Dis*. Nisan 2016;29(2):187-96.
109. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. Mayıs 2014;20 Suppl 5:45-51.
110. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. Mayıs 2014;20 Suppl 5(0 5):52-8.
111. Isturiz RE, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jodar L, Webber C, Sings HL, vd. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):279-93.
112. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 12 Ekim 2012;61(40):816-9.
113. Sevinç C, Uçan ES, Tertemiz KC, Kiliç O, Doruk S, Kömür N. Community acquired pneumonia and direct hospital cost. *Tüberküloz Ve Toraks*. 2009;57(1):48-55.
114. Yenişehirli G, Sener B. [Antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients at Hacettepe University Medical Faculty]. *Mikrobiyol Bul*. Ocak 2003;37(1):1-11.
115. Grabenstein JD, Musher DM. 47 - Pneumococcal Polysaccharide Vaccines. İçinde: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editörler. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [a.yer 14 Nisan 2023]. s. 816-840.e13. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323357616000468>
116. Pneumococcal vaccination in adults - UpToDate [Internet]. [a.yer 16 Nisan 2023]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-adults?search=Pneumococcal%20vaccination%20in%20adults%20%5B&source=search_result&selectedTitle=2~149&usage_type=default&display_rank=1
117. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. [a.yer 14 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>
118. 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.
119. Gentile A, Bazán V. Prevention of pneumococcal disease through vaccination. *Vaccine*. 14 Eylül 2011;29 Suppl 3:C15-25.
120. Karaoğlu Dİ. KONJUGE PNÖMOKOK VE MENİNGOKOK AŞILARI.
121. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 Ocak 2013;2013(1):CD000422.
122. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, vd. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 21 Kasım 1991;325(21):1453-60.
123. Sanford M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed): in older adults. *Drugs*. 18 Haziran 2012;72(9):1243-55.

124. Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS, Pais LB, Groover JE, Fiore AE, vd. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Ağustos 1999;29(2):281-8.
125. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, vd. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 17 Haziran 2000;355(9221):2106-11.
126. José RJ, Brown JS. Adult pneumococcal vaccination: advances, impact, and unmet needs. *Curr Opin Pulm Med*. Mayıs 2017;23(3):225-30.
127. Musher DM. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect Dis Clin North Am*. Mart 2013;27(1):229-41.
128. 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*. 01 Ekim 2013;19:1-9.
129. Ewald H, Briel M, Vuichard D, Kreutle V, Zhydkov A, Gloy V. The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Dtsch Arzteblatt Int*. 04 Mart 2016;113(9):139-46.
130. Kim DK. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]*. 2018 [a.yer 13 Nisan 2023];67. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6705e3.htm>
131. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Med Mal Infect*. Ekim 2012;42(10):517-24.
132. Erişkin Bağışıklamasının Hedefindeki Aşılarından Biri Olarak Pnömonokok Aşısı: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu Uzlaş Raporu [İnternet]. [a.yer 13 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.klimikdergisi.org/tr/2021/01/05/eriskin-bagisiklamasinin-hedefindeki-asilardan-biri-olarak-pnomokok-asisi-turk-klinik-mikrobiyoloji-ve-infeksiyon-hastaliklari-dernegi-eriskin-bagisiklamasi-calisma-grubu-uzlasi-raporu/>
133. Kong G, Lim NA, Chin YH, Ng YPM, Amin Z. Effect of COVID-19 Pandemic on Influenza Vaccination Intention: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Vaccines*. 13 Nisan 2022;10(4):606.
134. Jiang M, Feng L, Wang W, Gong Y, Ming WK, Hayat K, vd. Knowledge, attitudes, and practices towards influenza among Chinese adults during the epidemic of COVID-19: a cross-sectional online survey. *Hum Vaccines Immunother*. 04 Mayıs 2021;17(5):1412-9.
135. Domnich A, Cambiaggi M, Vasco A, Maraniello L, Ansaldi F, Baldo V, vd. Attitudes and Beliefs on Influenza Vaccination during the COVID-19 Pandemic: Results from a Representative Italian Survey. *Vaccines*. 30 Kasım 2020;8(4):711.
136. Gatwood J, McKnight M, Fiscus M, Hohmeier KC, Chisholm-Burns M. Factors influencing likelihood of COVID-19 vaccination: A survey of Tennessee adults. *Am J Health Syst Pharm*. 15 Mayıs 2021;78(10):879-89.
137. Sturm L, Kasting ML, Head KJ, Hartsock JA, Zimet GD. Influenza vaccination in the time of COVID-19: A national U.S. survey of adults. *Vaccine*. 01 Nisan 2021;39(14):1921-8.

138. Gerussi V, Peghin M, Palese A, Bressan V, Visintini E, Bontempo G, vd. Vaccine Hesitancy among Italian Patients Recovered from COVID-19 Infection towards Influenza and Sars-Cov-2 Vaccination. *Vaccines*. 18 Şubat 2021;9(2):172.
139. Kopsidas I, Chorianopoulou E, Kourkouni E, Triantafyllou C, Molocha NM, Koniordou M, vd. COVID-19 pandemic impact on seasonal flu vaccination: A cross-sectional study. *Pneumon*. 24 Haziran 2021;34(2):1-9.
140. Bachtiger P, Adamson A, Chow JJ, Sisodia R, Quint JK, Peters NS. The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Uptake of Influenza Vaccine: UK-Wide Observational Study. *JMIR Public Health Surveill*. 14 Nisan 2021;7(4):e26734.
141. Wang K, Wong ELY, Ho KF, Cheung AWL, Chan EYY, Yeoh EK, vd. Intention of nurses to accept coronavirus disease 2019 vaccination and change of intention to accept seasonal influenza vaccination during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional survey. *Vaccine*. 21 Ekim 2020;38(45):7049-56.
142. Raftopoulos V, Iordanou S, Katsapi A, Dedoukou X, Maltezou HC. A comparative online survey on the intention to get COVID-19 vaccine between Greek and Cypriot healthcare personnel: is the country a predictor? *Hum Vaccines Immunother*. 03 Ağustos 2021;17(8):2397-404.
143. Maltezou HC, Pavli A, Dedoukou X, Georgakopoulou T, Raftopoulos V, Drositis I, vd. Determinants of intention to get vaccinated against COVID-19 among healthcare personnel in hospitals in Greece. *Infect Dis Health*. 01 Ağustos 2021;26(3):189-97.
144. Grochowska M, Ratajczak A, Zdunek G, Adamiec A, Waszkiewicz P, Feleszko W. A Comparison of the Level of Acceptance and Hesitancy towards the Influenza Vaccine and the Forthcoming COVID-19 Vaccine in the Medical Community. *Vaccines*. Mayıs 2021;9(5):475.
145. Di Gennaro F, Murri R, Segala FV, Cerruti L, Abdulle A, Saracino A, vd. Attitudes towards Anti-SARS-CoV2 Vaccination among Healthcare Workers: Results from a National Survey in Italy. *Viruses*. Mart 2021;13(3):371.
146. Di Giuseppe G, Pelullo CP, Paolantonio A, Della Polla G, Pavia M. Healthcare Workers' Willingness to Receive Influenza Vaccination in the Context of the COVID-19 Pandemic: A Survey in Southern Italy. *Vaccines*. Temmuz 2021;9(7):766.
147. Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, Tardy B, Rozaire O, Frappe P, vd. Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: a cross-sectional survey. *J Hosp Infect*. Şubat 2021;108:168-73.
148. Cuschieri S, Grech V. A comparative assessment of attitudes and hesitancy for influenza vis-à-vis COVID-19 vaccination among healthcare students and professionals in Malta. *Z Gesundheitswissenschaften J Public Health*. 2022;30(10):2441-8.
149. Apaydin H, Aydin A, Doğan B, Yılmaz SA, Pala E, Basat SU. Influenza, Hepatitis B and Pneumococcal Vaccination Rates and Factors Influencing Vaccination Status in Patients with Diabetes. *Sak Tıp Derg*. 22 Mart 2021;11(1):148-54.
150. Diyabetik Hastaların Hepatit-B, İnfluenza ve Pnömonokok Aşı Farkındalıkları | Gazi Medical Journal. [a.yer 06 Mayıs 2023]; Erişim adresi: <https://medicaljournal.gazi.edu.tr/index.php/GMJ/article/view/1205>
151. Yekdeş AC, Alpay Y, Mustafa EROĞLU, Ürk A, Kirik A. Diyabetik Hastalarda Aşılama Eğitimi ve Oranları. *Flora Enfeksiyon Hastalık Ve Klin Mikrobiyoloji Derg*. 2020;25(4):536-43.

152. Moreno-Fernández J, García-Seco JA, Rodrigo EMO, Segura AMS, García-Seco F, Muñoz-Rodríguez JR. Vaccination adherence to influenza, pneumococcal and hepatitis B virus in adult type 1 diabetes mellitus patients. *Prim Care Diabetes*. Ağustos 2020;14(4):343-8.
153. Thewjitcharoen Y, Butadej S, Malidaeng A, Yenseung N, Nakasatien S, Lekpittaya N, vd. Trends in influenza and pneumococcal vaccine coverage in Thai patients with type 2 diabetes mellitus 2010–2018: Experience from a tertiary diabetes center in Bangkok. *J Clin Transl Endocrinol*. 11 Mayıs 2020;20:100227.
154. Clancy U, Moran I, Tuthill A. Prevalence and predictors of influenza and pneumococcal vaccine uptake in patients with diabetes. *Ir Med J*. Ekim 2012;105(9):298-300.
155. Sosa Liprandi Á, Zaidel EJ, Lopez Santi R, Araujo JJ, Baños González MA, Busso JM, vd. Influenza and Pneumococcal Vaccination in Non-Infected Cardiometabolic Patients from the Americas during the COVID-19 Pandemic. A Sub-Analysis of the CorCOVID-LATAM Study. *Vaccines*. 04 Şubat 2021;9(2):123.
156. İnan O, Şahiner E. The effect of pandemic and COVID-19 vaccination campaigns on influenza and pneumococcal vaccination trends in patients with chronic diseases. *J Health Sci Med*. 15 Mart 2022;5(2):619-24.
157. Ünal S, Tanrıöver MD. Aile Hekimlerine Eğitim Verilmesi ve Aşılama Hedeflerinin Belirlenmesinin Pnömonokok Aşılama Oranları Üzerine Etkileri.
158. Uzuner A, Arabacı Ş, Yüceel A, Kocatürk A, Kaynar E, Khan A. Knowledge, Attitude and Behaviors of Adults About Adulthood Immunization. *Turk J Fam Med Prim Care*. 27 Ağustos 2018;12:215-25.
159. Ulusal Tez Merkezi | Anasayfa [İnternet]. [a.yer 09 Mayıs 2023]. Erişim adresi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=PXe6tOuJyhsWOZPLJ_zADA&no=eHQv90BnllcsJuyIYwHq1w